

Neue Umlagerungen tertiärer Aminoxyde
und
Reaktionen der Acyloxyammonium-Salze

München 1964

Winfried Kolbeck



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0054

Neue Umlagerungen tertiärer Aminoxyde und
Reaktionen der Acyloxyammonium-Salze

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Winfried Kolbeck

aus

Frankfurt a. Main

1964



Berichterstatter: Prof. Dr. R.HUISGEN

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juli 1964

Im teuren Andenken an meine liebe Frau
meinen Eltern in Dankbarkeit zugewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. Rolf Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom März 1961 bis Dezember 1963 durchgeführt. Meinem hochverehrten Lehrer danke ich sehr herzlich für die hilfreiche Unterstützung und freundliche Förderung, die mir jederzeit zuteil wurde.

Mein Dank gilt ferner den Damen und Herren des Physikalischen und Mikroanalytischen Labors für die Aufnahme der Spektren und Ausführung der Analysen.

Herrn Dr. A.Eckell bin ich für wertvolle Diskussionen verbunden.

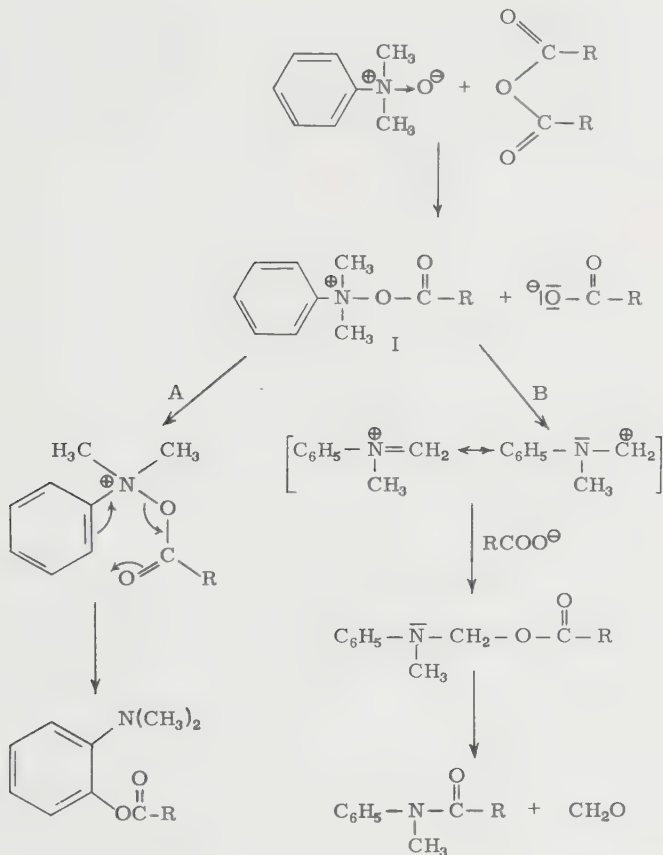
Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Die Reaktion von Arylaminoxiden mit p-Toluolsulfonsäurechlorid . . .	3
III. Die Reaktion von Arylaminoxiden mit Schwefeltrioxyd	5
IV. Die Reaktion von Arylaminoxiden mit SO ₂	12
1) N.N-Dimethylanilinoxyd	12
2) N.N-Diäthylanilinoxyd	14
3) p-Substituierte Arylaminoxide	14
4) o-Substituierte Arylaminoxide	16
5) Das Problem der p-Substitution	17
a. Lösungsmittelabhängigkeit	17
b. Kreuzversuch: N.N-Diäthylanilinoxyd, N.N-Dimethylanilin und SO ₂	18
c. p _H -Abhängigkeit der Reaktion	19
V. Die Reaktion von Aminoxyden mit Acetylendicarbonsäure- dimethylester	21
1) Trimethylaminoxyd	21
2) Arylaminoxide	22
VI. Acyloxyammonium-Ionen	26
1) Triäthylendiamminmonoxyd und Benzoylchlorid	27
2) Benzochinuclidin und Dibenzoylperoxyd	28
3) Chinuclidin-N-oxyd und Acylierungsmittel	30
4) Diskussion der Polonovski-Reaktion	35
EXPERIMENTELLER TEIL	
I. Ausgangs- und Vergleichsmaterialien	39
II. Arylaminoxide und p-Toluolsulfonsäurechlorid	45
1. N.N-Dimethylanilinoxyd-hydrochlorid	45
2. N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxyd-hydrochlorid	46
3. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxyd-hydrochlorid	47

	Seite
III. Arylaminoxide und SO_3 -Dioxan	47
1. N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid	47
2. N.N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid	48
3. N.N-Dimethyl-o-chloranilinoxid-hydrochlorid	50
IV. Arylaminoxide und SO_2	51
1. N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid	51
2. N.N-Diäthylanilinoxid-hydrat	52
3. N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid-hydrochlorid	53
4. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxid-hydrochlorid	54
5. N.N-Dimethyl-o-chloranilinoxid-hydrochlorid	54
6. N.N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid	55
7. Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion von N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid mit SO_2	57
8. Kreuzversuch: N.N-Diäthylanilinoxid, N.N-Dimethylanilin und SO_2	58
9. Umlagerung von N.N-Dimethylanilinoxid bei verschiedenen p_H -Werten	59
V. Aminoxide und Acetylendicarbonsäure-dimethylester	60
1. Trimethylaminoxid	60
2. N.N-Dimethylanilinoxid	60
3. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxid	61
VI. Acylierungen an Brückenkopf-Aminoxiden	61
1. Triäthylendiaminmonoxid und Benzoylchlorid	61
2. Benzochinuclidin und Dibenzoylperoxyd	63
3. Chinuclidin-N-oxid und Benzoylchlorid	64
4. Chinuclidin-N-oxid und Acetylchlorid	66
Zusammenfassung	68
Literaturverzeichnis	70

I. Einleitung und Problemstellung

Bei der Einwirkung von Acylierungsmitteln auf N,N-Dialkylaryl-aminoxyde entstehen N,N-Dialkyl-o-aminophenolester und als Produkte der "POLONOVSKI-Reaktion" (1) N-Acyl-N-alkylaryl-amine und Aldehyd. Der Mechanismus beider Reaktionswege wurde eingehend von R.HUISGEN, F.BAYERLEIN und W.HEYDKAMP (2-6) studiert:



Von der hypothetischen, aber vielleicht zwangsläufigen Zwischenstufe I, dem Acyloxyammonium-Ion, führt Reaktionsweg A über einen cyclischen Synchronprozeß zum o-Aminophenolester. Die ausschließliche o-Wanderung des Acyloxyrestes war entscheidend für die Formulierung mit cyclischem Übergangszustand.

Die beobachtete starke Basenkatalyse der POLONOVSKI-Reaktion (2, 5) legte Reaktionsschema B nahe. Radikalfänger inhibierten keine der beiden Reaktionen. Die geringfügig auftretenden Radikale wurden unbedeutenden Nebenreaktionen zugeschrieben.

Als weiteres Produkt trat Dimethylanilin auf, der Reduktion des Aminoxyds, vermutlich durch Formaldehyd, entstammend.

S.OAE, T.KITAO und Y.KITAOKA (7) untersuchten jüngst diese Reaktion mit O^{18} -markiertem Essigsäureanhydrid. Aus der völligen Äquilibration des Sauerstoffs im Acyloxyrest glaubten sie, für die Phenolesterbildung ein Radikalpaar fordern zu müssen. Auch für die POLONOVSKI-Reaktion machten sie eine Radikalreaktion verantwortlich, obgleich die O^{18} -Untersuchung keinerlei Entscheidung ermöglichte. O^{18} -Versuche haben vor allem dort Beweiskraft, wo es nicht zur "Gleichverteilung" kommt.

Aus einer totalen O^{18} -Äquilibration auf einen Reaktionsweg zu schließen, ist recht gewagt. Es ist gut denkbar, daß die Äquilibration bereits vor der Umlagerung, nämlich auf der Stufe des Acyloxyammonium-Ions, erfolgt.

F.BAYERLEIN und W.HEYDKAMP führten eine Reihe experimenteller Argumente an, die dagegen sprechen, daß radikalische Zwischenstufen für die beiden Hauptreaktionen verantwortlich sind. Im besonderen Maße ist der vorgeschlagene Entalkylierungs-Mechanismus der japanischen Autoren in Zweifel zu ziehen.

Bei der Frage, ob andere elektrophile Agenzien zu ähnlichen Umlagerungen Anlaß geben, lag es nahe, die Reaktion mit Sulfonsäurechloriden zu prüfen.

Die von W.HEYDKAMP (6) begonnenen Untersuchungen über die Umsetzung von Arylaminoxyden SO_3 und SO_2 als Lewissäuren bedurften der Weiterführung und mechanistischen Klärung. SO_3 hatte zu N.N-Dimethyl-o-aminophenolschwefelsäureester geführt. Im Vergleich mit dem Acylierungsergebnis sollte der Einfluß eines o-Substituenten im Arylaminoxyd auf den Reaktionsablauf geprüft werden.

Die Behandlung von N.N-Dimethylanilinoxyd mit SO_2 ergab sowohl N.N-Dimethyl-orthanilsäure als auch N.N-Dimethylsulfanilsäure. Der Einfluß von Kernsubstituenten und das Wesen der bei Aminoxyd-Umlagerungen ungewöhnlichen p-Substitution sollte untersucht werden.

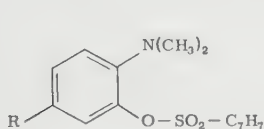
Weitere Versuche galten der Umsetzung von Alkyl- und Arylaminoxyden mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester. Heterocyclische aromatische N-Oxyde konnten von H.SEIDL (8) erfolgreich mit elektrophilen Mehrfachbindungssystemen umgesetzt werden.

Besonders reizvoll erschien schließlich die Suche nach der labilen Primärstufe der Acylierung von Aminoxyden, dem Acyloxy-ammonium-Ion. Die Untersuchung der Stabilisierung dieses Ions sollte zugleich Aufschluß über den Mechanismus der POLONOVSKI-Reaktion geben. W.HEYDKAMP hatte bereits als Modell Brückenkopf-Aminoxyde gewählt. 4-Azachinuclidin-oxyd ergab kein stabiles Acylierungsprodukt. Die Ursache der Instabilität war zu klären, um hieraus neue Möglichkeiten zur Darstellung isolierbarer Acyloxyammonium-Salze zu eröffnen.

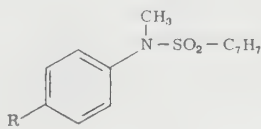
II. Die Reaktion von Arylaminoxyden mit p-Toluolsulfonsäurechlorid

Daß die Reaktion von N.N-Dimethylanilinoxyd mit Sulfonsäurechloriden nach F.BAYERLEIN (5) ohne Erfolg sein sollte, war verwunderlich, da E.OCHIAI und M.IKEHARA (9) das wesentlich reaktionsträgere Isochinolinoxyd mit p-Toluolsulfonsäurechlorid zum 4-Tosyloxyisochinolin umzulagern vermochten. Diese Reaktion entsprach der Acylierung von Isochinolinoxyd (10). Pyridinoxyd zeigte ähnliche Umlagerungen (11, 12). Es empfahl sich daher eine erneute Untersuchung der eingangs erwähnten Reaktion.

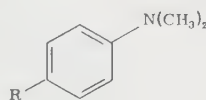
Freies N.N-Dimethylanilinoxyd reagierte mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Chloroform sehr heftig unter weitgehender Verharzung. Übersichtlicher gestaltete sich die Umsetzung in Pyridin, wobei man auf eine vorhergehende Freisetzung der Aminoxyde aus ihren Hydrochloriden verzichten konnte. Die gebildeten Produkte entsprachen vollkommen denen der Acylierungsreaktion:



II



III



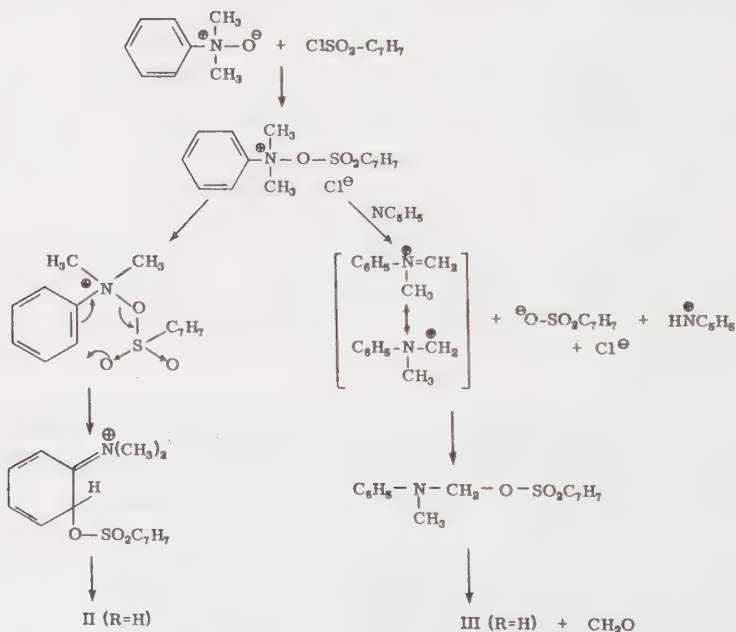
Nicht die Verbindungen II und III (R = H) wurden isoliert, sondern das Ergebnis der alkalischen Alkoholyse des rohen Produktgemisches. II ergab dabei N.N-Dimethyl-o-aminophenol; III blieb größten Teils unverändert, in geringer Menge entstand Monomethylanilin. Drei Parallelversuche zeigten folgendes Resultat:

N.N-Dimethyl-o-aminophenol	19-25 %
Entalkylierungsprodukt	13-15 %
N.N-Dimethylanilin	8 %

Dünnschichtchromatographisch ließ sich in der phenolischen Fraktion kein N.N-Dimethyl-p-aminophenol nachweisen. Damit gibt sich auch hier neben der Entalkylierung und Reduktion eine strenge o-Wanderung des Tosyloxy-Restes zu erkennen.

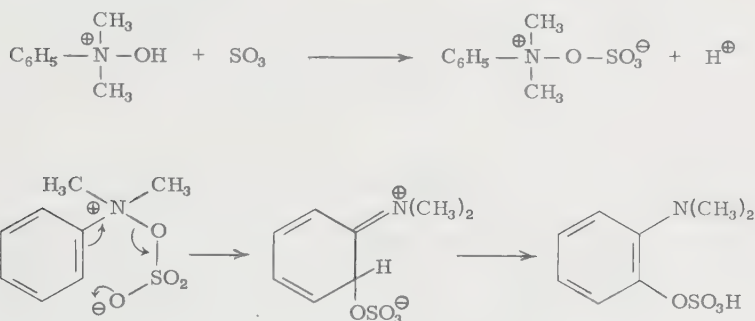
Die N.N-Dimethyl-o-aminophenyl-sulfonsäureester wurden in der Reihe der p-substituierten Arylaminoxide wegen ihrer guten Kristallisierbarkeit isoliert und strukturell geklärt. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxid gab mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin zu 37-46 % ein kristallines Rohprodukt, aus dem sich der reine Sulfonsäureester gewinnen ließ. Durch Analyse und Verseifung zu N.N-Dimethyl-2-amino-5-kresol wies sich die Verbindung als N.N-Dimethyl-2-amino-5-toluyl-p-toluolsulfonsäureester (II, R = CH₃) aus. Die Konstitution des zu 33 % erhaltenen Sulfonsäureesters aus N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid und Tosylchlorid folgte aus Analyse und unabhängiger Synthese. N.N-Dimethyl-2-amino-5-chlorphenol ergab mit Tosylchlorid den Ester II (R = Cl), welcher mit dem Umlagerungsprodukt identisch war.

Berücksichtigt man, daß als Base für den Ablauf der Entalkylierungsreaktion Pyridin zur Verfügung steht, so läßt sich von der Zwischenstufe eines N-Tosyloxammonium-Ions Esterbildung und Entalkylierungsreaktion wie oben formulieren:



III. Die Reaktion von Arylaminoxiden mit Schwefeltrioxyd

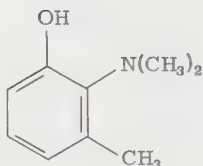
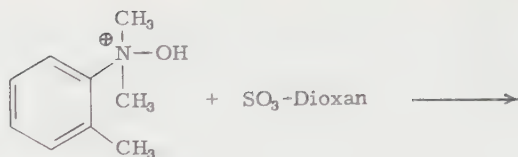
W.HEYDKAMP (6) untersuchte die Reaktion von SO_3 -Dioxan mit Aryl-dialkylaminoxiden. In abs. Äther konnte er die Hydrochloride in N.N-Dimethyl-o-aminophenyl-schwefelsäureester überführen und in 45-69 % Ausbeute isolieren. Als Nebenprodukt trat durch Hydrolyse gebildetes N.N-Dimethyl-o-aminophenol auf. Durch papierchromatographische Untersuchung sicherte er die ausschließliche Einwanderung des Schwefelsäurerestes in die o-Position und formulierte daher auch diese Reaktion analog der Phenolesterbildung bei der Acylierung über eine cyclische Elektronenverschiebung.



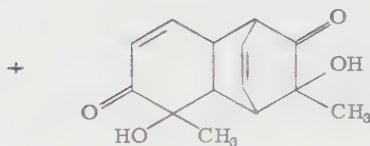
Die Nacharbeitung obiger Versuche mit N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid in abs. Äther bestätigte die Befunde: Neben 60 % N.N-Dimethyl-o-aminophenylschwefelsäureester, als Kaliumsalz isoliert, und etwas N.N-Dimethyl-o-aminophenol fand ich keine weiteren Produkte. Insbesondere ergab sich kein Hinweis auf eine konkurrierende Entalkylierung. Da letztere Reaktion nach F.BAYERLEIN (5) basenkatalysiert ist, erschien dieser Befund unter den gewählten sauren Bedingungen recht vernünftig. F.BAYERLEIN hatte beobachtet, daß bei der Einführung eines o-Substituenten im Arylaminoxid die Acylierung zum Entalkylierungsprodukt führt; die Phenolesterbildung wurde dabei völlig zurückgedrängt.

Es war nun interessant zu erfahren, welchen Weg das System wählt, wenn einerseits die o-Wanderung durch einen o-Substituenten erschwert ist, die Entalkylierung andererseits von vornherein nicht begünstigt erscheint.

N.N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid ergab mit SO_3 Dioxan in Dioxan nach anschließender saurer Hydrolyse folgende Produkte:



IV



V

Aus mehreren Parallelversuchen wurden 23-28 % IV und 50-54 % V erhalten.

Die Struktur des N,N-Dimethylamino-kresols (IV) konnte ich durch unabhängige Synthese sichern. Nach der Vorschrift von G.P.GIBSON (13) entstand bei der Nitrirung von m-Kresol 2-Nitro-3-kresol, welches durch katalytische Hydrierung zur entsprechenden Aminoverbindung reduziert wurde. Methylierung der Stickstoff-Funktion nach S.HÜNIG (14) ergab N,N-Dimethyl-2-amino-3-kresol. Diese Verbindung erwies sich in Brechungsindex, IR-Spektrum und Gaschromatogramm identisch mit dem Umlagerungsprodukt IV. Die Benzoylderivate beider Produkte stimmten gleichfalls im IR-Spektrum überein. Einen weiteren Hinweis für die vicinale Substituentenanordnung bot das weiter unten zu besprechende UV-Spektrum.

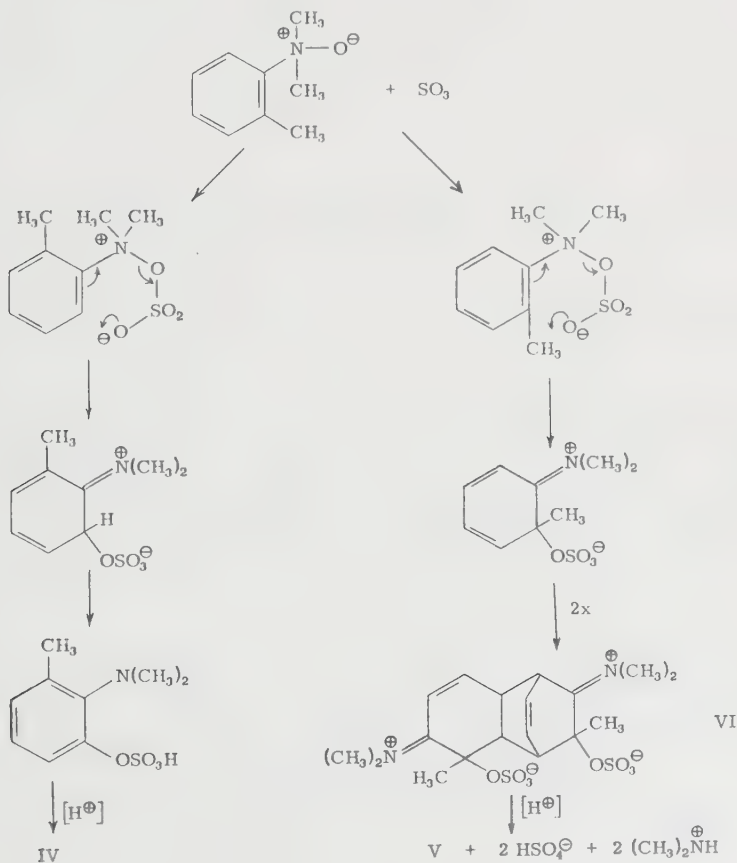
Die Verbindung V fand sich von W.METLESICS und F.WESSELY (15) beschrieben. Die Autoren gelangten durch Oxydation von o-Kresol mit Bleitetraacetat zum Acetyl-o-chinol, welches beim Erwärmen dimerisierte; nach saurer Hydrolyse isolierten sie das dimere o-Chinol V. Schmp. und Lage der charakteristischen Carboxylbanden im IR-Spektrum beider Verbindungen waren gleich. Analyse und Molekulargewichtsbestimmung bestätigten V.

Ein p-Substitutionsprodukt konnte in nennenswerten Mengen nicht gefunden werden. Auch die Suche nach Entalkylierungsprodukt war vergeblich.

Die Bildung des Phenols IV läßt sich analog der o-Wanderung im Dimethylanilin-N-oxyl formulieren. Trotz der sterischen Hinderung, die die o-ständige Methyl-

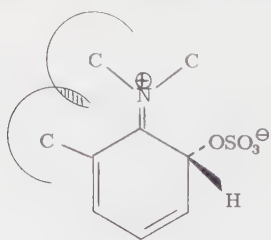
gruppe für die Bildung der o-chinoliden-Zwischenstufe mit sich bringt, wird die freie o-Position in ungewöhnlich hohem Maße aufgesucht. Es wird ersichtlich, wie stark die Entalkylierung von der Anwesenheit an Base abhängt. Vermutlich trägt das größere Schwefelatom im Vergleich zum Kohlenstoffatom dazu bei, daß die o-Wanderung möglich wird.

Die Bildung der Verbindung V wird sicher eingeleitet von einem nucleophilen Angriff des Sauerstoffatoms im Hydroxylammonium-O-sulfonat an dem Kern-C-Atom, das die Methylgruppe trägt. Die dabei entstehende Iminochinol-Zwischenstufe vermag sich nun nicht in gewohnter Weise durch Protonenabspaltung zu rearomatisieren, sondern stabilisiert sich durch Dimerisierung im Sinne einer DIELS-ALDER-Reaktion. Saure Hydrolyse führt dann zu Tricyclus V, Dimethylamin und Schwefelsäure. Nachstehend sind beide Reaktionswege dargestellt.

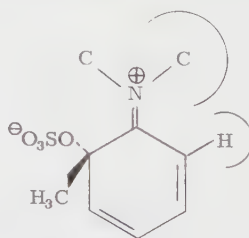


Daß bei der Dimerisierung des Iminochinols die endständige γ, δ -C=C-Doppelbindung im Konjugationssystem ausschließlich als Dienophil fungiert, entspricht den Beobachtungen von W. METLESICS und F. WESSELY und läßt sich einfach dadurch erklären, daß so am wenigsten Konjugationsenergie verloren geht. Diese Art der Dimerisation geht eindeutig aus dem IR-Spektrum sowohl des Endproduktes V als auch des Vorproduktes VI hervor. V zeigt zwei Carbonylbanden bei 1675/cm und 1720/cm, von denen nach obigen Autoren die erstere einer konjugierten, die letztere einer isolierten Carbonylgruppierung zuzuschreiben ist. Das Betain VI läßt in seinem IR-Spektrum Banden bei 1620/cm und 1670/cm erkennen. Nach bekannten Beispielen (16, 17) läßt sich auch hier die erstere einer konjugierten und die letztere einer isolierten Immoniumgruppierung zuordnen. Wegen seiner Schwerlöslichkeit in inerten Lösungsmitteln konnte VI nicht analysenrein erhalten werden. Zusammen mit dem IR-Spektrum läßt jedoch die Abspaltbarkeit von Dimethylamin durch alkalische Hydrolyse keinen Zweifel daran, daß in dem Vorprodukt eine Verbindung mit der Betainstruktur VI vorliegt. Es konnten 60 % Dimethylamin als Hydrochlorid bzw. 52 % als N, N-Dimethyl-benzamid erhalten werden.

Die Frage, warum bei der Reaktion dieses Aminoxyds mit SO_3 die besetzte o-Position doppelt so häufig aufgesucht wird als die freie, läßt sich folgendermaßen beantworten. Um ein Höchstmaß an Mesomerieenergie für die Immoniumchinol-Zwischenstufe zu gewinnen, müssen die beiden Methylgruppen am Immoniumstickstoff und der Substituent am α -ungesättigten C-Atom in einer Ebene liegen. Ein voluminöser Substituent wie die Methylgruppe wird eine solche koplanare Anordnung stark behindern und erschwert damit erfahrungsgemäß die Einwanderung in die freie o-Position (Struktur A). Erfolgt der Eintritt des nucleophilen Teilchens dagegen an dem besetzten C-Atom, so wird diese sp^3 -Konfiguration erhalten und der Methylsubstituent wird in der Tetraederanordnung der ebenen Einstellung der Immonium-methylgruppen weniger hinderlich sein (Struktur B).

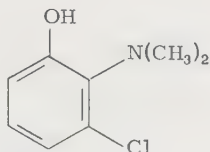


A



B

Die nämliche Umsetzung von SO_3 -Dioxan mit N, N-Dimethyl-o-chloranilinoxyd-hydrochlorid führte nach saurer Hydrolyse zu N, N-Dimethyl-2-amino-3-chlorphenol (VII). Die Ausbeute an diesem einzigen isolierbaren Produkt betrug 55-65 %. Das Aminophenol VII ist sehr empfindlich und verfärbt sich selbst beim Aufbewahren unter Stickstoff.



VII

Die IR-spektroskopische Untersuchung des öligen Primärproduktes zeigt keine Immoniumschwingung. Bei der alkalischen Behandlung dieses Öles war keine Dimethylaminabspaltung zu beobachten. Demnach ist es nicht wahrscheinlich, daß hier ein analoger Weg beschritten wird wie beim N,N-Dimethyl-o-toluidinoxyd.

Die Phenolfraction erwies sich im Gaschromatogramm bis auf < 1 % als einheitlich. Für eine vicinale Anordnung der Substituenten in VII spricht das IR-Spektrum mit einer intensiven Bande bei 783 cm^{-1} im arom. CH-Wagginggebiet.

Die Konstitution der Aminophenole IV und VII findet in den UV-Spektren eine weitere Stütze. Der Einfluß von o- und p-Substituenten auf das Elektronenspektrum des N,N-Dimethylanilins wurde von W.R.REMINGTON (18) studiert. Die sterische Resonanzhinderung der Dimethylaminogruppe findet ihren Ausdruck in einer hypsochromen Verschiebung der Maxima sowie in einer Abnahme der molaren Extinktion. Im Vergleich mit N, N-Dimethyl-p-aminophenol führt die OH-Gruppe in Nachbarsstellung zur Dimethylaminogruppe zu einer hypsochromen Verschiebung der langwelligen Bande um $36.4\text{ m}\mu$ und zu einer Intensitätsabnahme der p-Bande (Bandenbezeichnung nach E.CLAR (19)). Neben dem rein sterischen Effekt der Resonanzhinderung mag eine Wasserstoffbrücke zum Aminstickstoff eine gleichartige Beeinflussung des Spektrums zur Folge haben (Abb. 1, S.10).

Führt man nun einen weiteren Substituenten wie Methyl oder Chlor in die Positionen 4, 5 oder 6 des N,N-Dimethyl-o-aminophenols ein, so ist keine große Änderung der UV-Absorption zu erwarten. Die Spektren von N,N-Dimethyl-2-amino-5-methyl- bzw. -5-chlorphenol lassen dies erkennen (Abb. 2 und 3, S.11).

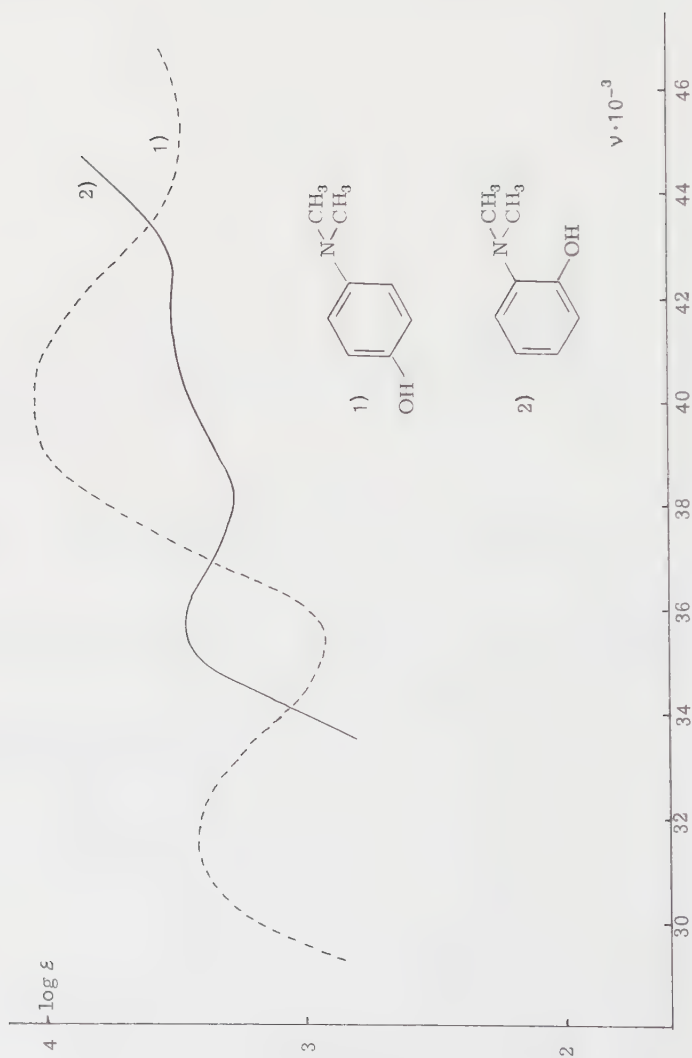


Abb. 1 UV-Absorption des 2- und 4-(Dimethylamino)-phenols in Dioxan

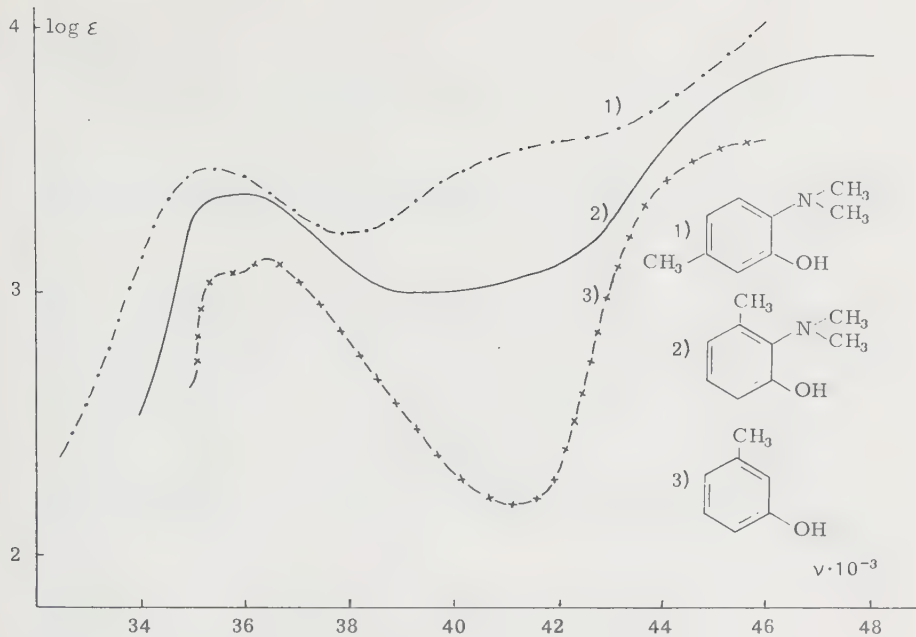


Abb. 2 UV-Absorption des m-Kresols, 2-(Dimethylamino)-5- und -3-methyl-phenols in Dioxan

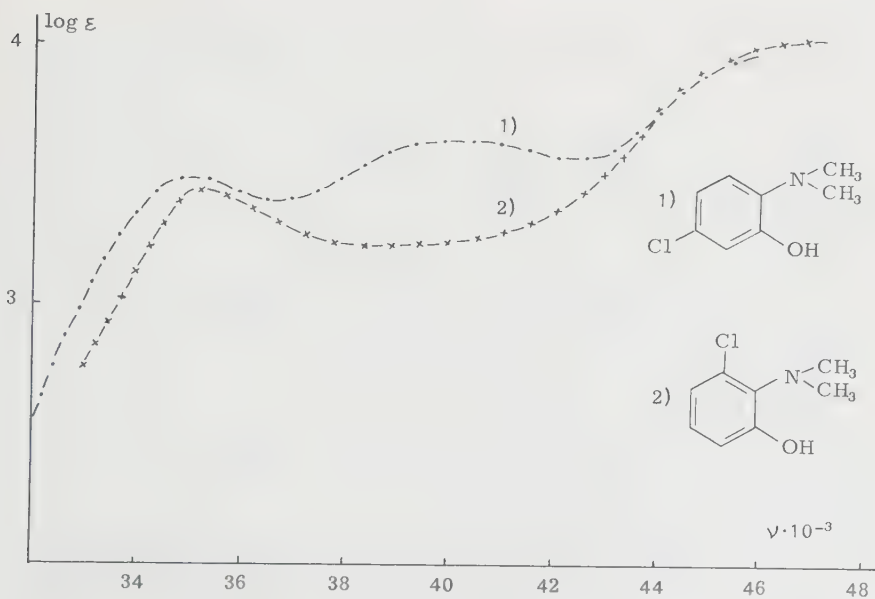


Abb. 3 UV-Absorption des 2-(Dimethylamino)-5- und -3-chlor-phenols in Dioxan

Dagegen schränkt ein weiterer Substituent in Position 3 die mesomere Wechselwirkung der Dimethylaminogruppe mit dem Kern weiter ein. Das Spektrum des N.N-Dimethyl-2-amino-3-methyl-phenols zeigt nur noch geringe hypsochrome Verschiebung der langwelligen Bande, aber eine kräftige Extinktionsabnahme der p-Bande; die UV-Absorption befindet sich "auf dem Wege" zu der des m-Kresols. Entsprechendes gilt für 3-Chlor-2-(dimethylamino)-phenol in Abb. 3.

Warum wandert bei der Behandlung des 2-Chlor-dimethylanilinoxys mit SO_3 die Sauerstoff-Funktion nur in die unsubstituierte o-Stellung ein im Gegensatz zu den Verhältnissen beim N.N-Dimethyl-o-toluidin-N-oxyd? Man könnte an den unterschiedlichen elektronischen Einfluß von Methyl und Chlor denken. Möglicherweise sind aber die geringeren sterischen Ansprüche des Chloratoms verantwortlich. Nach H.B.KLEVENS und I.R.PLATT (20) beträgt der "Angle of Twist" d.h. der Winkel, um den die Dimethylaminogruppe durch einen o-Substituenten aus ihrer planaren Resonanzlage mit dem Phenylkern herausgedreht wird, beim Chlor 58° und bei der Methylgruppe 75° .

IV. Die Reaktion von Arylaminooxyden mit SO_2

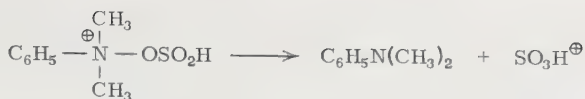
1) N.N-Dimethylanilinoxyd

E.BAMBERGER und F.TSCHIRNER (21) fanden, daß bei der Reaktion von Dimethylanilin-N-oxyd mit SO_2 bei 0°C in Wasser neben etwa 22 % Reduktionsprodukt 60 % N.N-Dimethylorthanilsäure und 20 % Dimethylsulfanilsäure gebildet werden. Da bei allen bisherigen Aminooxyd-Umlagerungen ausschließlich Kern-o-Substitution gefunden wurde, war es interessant, diese Reaktion, bei der in beachtlichem Ausmaß p-Substitution erfolgt, zu untersuchen.

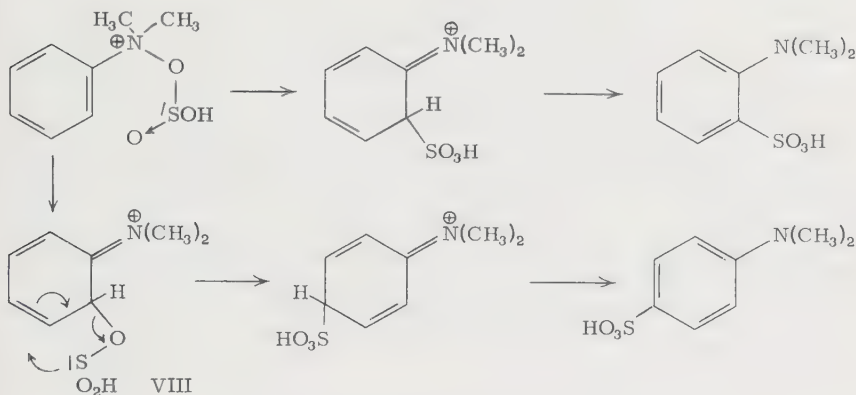
W.HEYDKAMP (6) studierte die Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion von Dimethylanilinoxyd und SO_2 und prüfte diese Umsetzung in Gegenwart von Diäthylanilin, um einen intermolekularen Ablauf auszuschließen. Die Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit brachte folgendes Ergebnis:

1. Die Sulfonsäurebildung erfolgt brauchbar nur in Wasser.
2. N.N-Dimethylorthanilsäure, in Wasser Hauptprodukt, entsteht in anderen Lösungsmitteln praktisch nicht; die Bildung von N.N-Dimethylsulfanilsäure bleibt dagegen in etwa gleichen Ausbeuten erhalten.

Die Abwesenheit von N.N-Diäthylaminobenzolsulfonsäure bei der Konkurrenzreaktion deutete an, daß eine intermolekulare Sulfonierung folgender Art nicht in Frage kommt:



W.HEYDKAMP schlug schließlich folgenden intramolekularen Bildungsweg für o- und p-Substitution vor:



Als Hinweis für diesen Mechanismus der p-Substitution betrachtete er die Bildung von 0.5 bis 2 % N,N-Dimethyl-o-aminophenol. Die Zwischenstufe VIII sollte für dieses Nebenprodukt verantwortlich sein.

Da die Ausbeuteangaben bei E.BAMBERGER und F.TSCHIRNER nur mit "ungefähr" wiedergegeben waren, untersuchte W.HEYDKAMP das o/p-Verhältnis an Sulfonsäuren mit Hilfe von UV- und Fluoreszenzspektroskopie. Die Trennung der Sulfonsäuren erfolgte durch aufsteigende Papierchromatographie.

Es stellte sich inzwischen heraus, daß W.HEYDKAMP nicht über reine N,N-Dimethylorthanilsäure als Modell verfügte. Ein Präparat, das ich durch Methylierung von Orthanilsäure mit Methyljodid im Bombenrohr in Gegenwart von MgO herstellte, erwies sich in Analyse, UV- und IR-Spektrum mit der Umlagerungs-Sulfonsäure identisch. Die von W.HEYDKAMP durch Methylierung von Orthanilsäure mit Dimethylsulfat bei Raumtemperatur dargestellte Sulfonsäure wich in den Spektren erheblich ab. Leider eignete sich die authent. N,N-Dimethylorthanilsäure weder für die UV- noch für die fluoreszenzspektroskopische Analyse neben der betreffenden p-Verbindung.

Eine brauchbare Trennungsmethode für die beiden Umlagerungs-Sulfonsäuren wurde in der Behandlung des Säuregemisches mit siedendem absoluten Äthanol gefunden. Dabei bleibt die N.N-Dimethylsulfanilsäure weitgehend ungelöst zurück, während die N.N-Dimethylorthanilsäure in der Siedehitze gut, in der Kälte ebenfalls wenig gelöst wird. Nach dieser Methode erzielte ich bei dieser Reaktion mit SO₂ in Wasser folgendes Ergebnis:

N.N-Dimethylanilin	21 %
N-Methylanilin	3 %
N.N-Dimethylorthanilsäure	53 %
N.N-Dimethylsulfanilsäure	21 %

Der geringe Anteil an Entalkylierungsprodukt - bisher unentdeckt - wurde durch gaschromatographische Untersuchung des Amingemisches gefunden.

2) N.N-Diäthylanilinoxyd

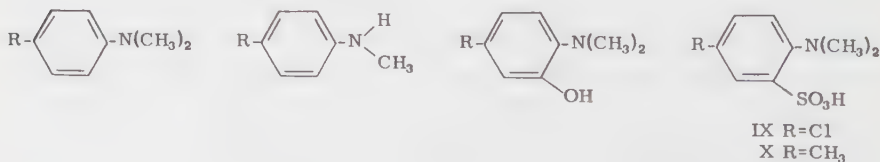
Die Umsetzung von N.N-Diäthylanilinoxyd-hydrat mit SO₂ in Wasser ergab in drei Parallelversuchen:

N.N-Diäthylanilin	17-18 %
N.N-Diäthylaminobenzol-sulfonsäuren	52-55 %

Qualitativ lassen sich diese Sulfonsäuren recht gut dünn-schichtchromatographisch trennen. Aus der Fleckengröße schätzt man ein Verhältnis von 1 : 1 an o- und p-Sulfonsäure ab.

3) p-substituierte Arylaminoxide

In dieser Reihe wurden N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid und -p-toluidinoxid-hydrochlorid mit SO₂ unter den üblichen Bedingungen umgesetzt. Folgende Produkte wurden dabei isoliert:



Die Ausbeuten der einzelnen Reaktionen gehen aus nachfolgender Tabelle hervor:

	tert. Amin	sec. Amin	Phenol	Sulfonsäure
R = Cl	28-30 %	6-8 %	Spuren	60 % IX
R = CH ₃	27-28 %	-	1.5-2 %	50 % X

Die analysenreine Sulfonsäure IX wurde durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel im alkalisch-wässrigen Medium zu 90 % in die bekannte N.N-Dimethylorthanilsäure übergeführt und IR-spektroskopisch identifiziert.

Der Vergleich der UV-Absorption der Sulfonsäure X mit N.N-Dimethylorthanilsäure und Sulfonsäure IX (Abb. 4) macht auch hier den Eintritt des Sulfonsäurerestes in o-Stellung zur N-Funktion wahrscheinlich. Die Lage und die molare Extinktion der Maxima der Verbindung X liegen erwartungsgemäß zwischen den der N.N-Dimethylorthanilsäure und der Sulfonsäure IX. Beide Säuren sind dünn-schichtchromatographisch einheitlich.

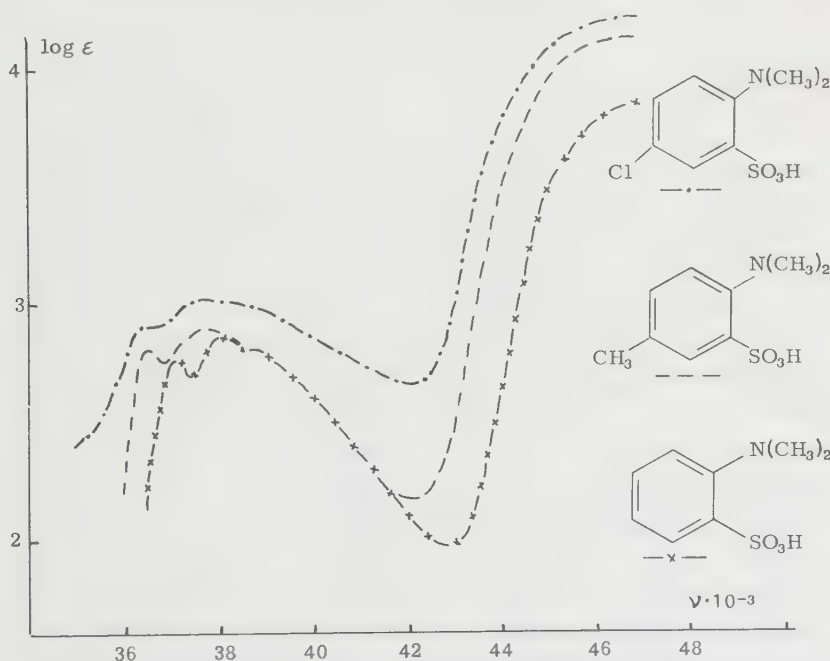
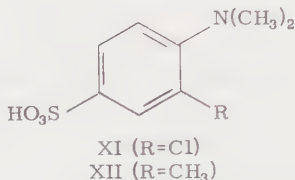


Abb. 4 UV-Absorption von N.N-Dimethylorthanilsäure, 2-(Dimethylamino)-5-methyl- und -5-chlor-sulfonsäure in Wasser

4) o-Substituierte Arylamin-N-oxyde

N N-Dimethyl-o-chlor- und o-toluidinoxyd-hydrochlorid ergaben bei Reaktion mit SO_2 unter Standardbedingungen neben Reduktions- und Entalkylierungsprodukt folgende N.N-Dimethylaminobenzolsulfonsäuren:



Die Ergebnisse mehrerer Versuche seien tabellarisch wiedergegeben. Die Auftrennung der Aminfraktion erfolgte gaschromatographisch. Phenolanteile bzw. Hinweise auf eine entsprechende Reaktion wie bei der Umsetzung von N.N-Dimethyl-o-toluidinoxyd mit SO_3 ergaben sich nicht.

	tert. Amin	sec. Amin	Sulfonsäure
R = Cl	49-61 %	5-6 %	14-15 % XI
R = CH ₃	38-42 %	2 %	25-33 % XII

Wie oben wurde die Konstitution der Sulfonsäure XI durch hydrierende Enthalo-genierung ermittelt, die 84 % an IR-spektroskopisch einheitlicher N.N-Dimethyl-sulfanilsäure lieferte. Schon ein Anteil von nur 5 % an N.N-Dimethylorthanilsäure hätte erkannt werden müssen. Die Substituentenanordnung in der Sulfonsäure XII ließ sich dem UV-Spektrum entnehmen (Abb. 5). Wie schon bei den UV-Spektren der N.N-Dimethyl-o-aminophenole diskutiert, bringt die Einführung eines o-Substituenten zur Dimethylaminogruppe eine hypsochrome Verschiebung und eine Ab-nahme der molaren Extinktion der Maxima mit sich. Die 4-Dimethylamino-3-methylbenzolsulfonsäure (XII) entspricht zweifellos dem Sulfanilsäure-Typ.

Die Substituentenabhängigkeit der Sulfonsäurebildung ergibt ein klares Bild. Eine p-ständige Methylgruppe oder p-Chlor läßt den Sulfonsäurerest nur noch in o-Stellung zur Aminfunktion eintreten. Auffallender noch ist, daß ein o-Substitu-ent zur Aminoxyd-Gruppe die Bildung des Orthanilsäure-Abkömmlings ganz unter-drückt und nur noch zur p-Substitution führt. Ob man hieraus bereits den Schluß ziehen darf, daß die Mechanismen der o- und p-Substitution völlig verschieden sind, sei dahingestellt.

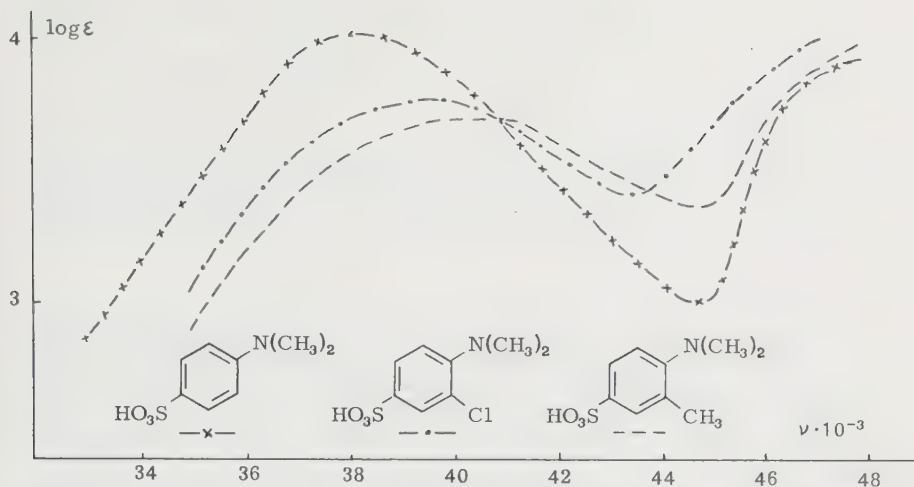


Abb. 5 UV-Absorption von N,N-Dimethylsulfanilsäure, 4-(Dimethylamino)-3-methyl- und -3-chlorsulfonsäure in Wasser

5) Das Problem der p-Substitution

a. Lösungsmittelabhängigkeit der Sulfonsäurebildung

Ergänzend zu den Untersuchungen von W. HEYDKAMP mit dem unsubstituierten N,N-Dimethylanilinoxid wurde die Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion des N,N-Dimethyl-p-chlor-anilinoxids mit SO₂ geprüft.

Aminoxyd mMol	Lösungs- mittel	tert. Amin	sec. Amin	Phenol	Sulfonsäure IX
20 (HCl)	Wasser	28-30 %	6- 8 %	Spuren	60 %
20 (HCl)	Eisessig	72 %	15 %	3.8 %	4 %
20 (HCl)	Pyridin	66-69 %	15-19 %	0.5 %	6 %
20 (frei)	DMF	64-66 %	14-17 %	9.0 %	4 %
20 (frei)	Chloroform	53 %	14 %	1.5 %	26 %

Klammert man das Ergebnis der Umsetzung in Chloroform aus, das möglicherweise dadurch verfälscht wurde, daß das freie Aminoxyd nur unvollständig dehydratisiert werden konnte, so entsprechen die Resultate den Befunden von W. HEYDKAMP. In den weniger polaren Solvenzien als Wasser überwiegt die Reduktion, während die

Sulfonsäurebildung stark abfällt. Dabei beziehen sich die 4-6proz. Ausbeuten an Sulfonsäure auf Rohprodukte, aus denen reine IX gar nicht erhalten werden konnten.

Dieses Ergebnis legt nahe, daß der RG-bestimmende Übergangszustand der o-Sulfonsäure-Bildung der Unterstützung eines polaren Solvens bedarf. W.HEYDKAMP erhielt aus N.N-Dimethylanilinoxid mit SO_2 in Eisessig 3 % N.N-Dimethylorthanilsäure und 10-15 % N.N-Dimethylsulfanilsäure. Aus der Tatsache, daß anstelle der p-Wanderung des Sulfonatrestes bei blockierter p-Position nicht die o-Wanderung zum Zug kommt, läßt sich wiederum folgern, daß beide Substitutionen verschiedenartig ablaufen.

Der von W.HEYDKAMP vorgeschlagene "Abrollmechanismus" (S.13) für die Entstehung von N.N-Dimethylsulfanilsäure ist im Chemismus dem Bildungsweg der N.N-Dimethylorthanilsäure ähnlich. Die in verschiedenen Solvenzien unterschiedlichen, aber stets geringen Phenol ausbeuten sind mit diesem Mechanismus schwer vereinbar. Die Zwischenstufe des Iminochinol-schwefligsäureesters sollte bei blockierter p-Position in vermehrtem Maße unter Protonenabgabe zum Schwefligsäureester des Aminophenols abreagieren; dementsprechend sollten die Phenolanteile bei p-substituierten Aminoxyden größer werden, im günstigsten Fall den Ausbeuten an N, N-Dimethylsulfanilsäure aus N.N-Dimethylanilinoxid gleichkommen. Dies ist nicht der Fall. Für das unsubstituierte Aminoxyd in Eisessig fand W.HEYDKAMP 20-25 % N.N-Dimethyl-o-aminophenol; N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid ergab nur 4 % Phenol.

b. N.N-Diäthylanilinoxid und SO_2 in Gegenwart von N.N-Dimethylanilin

Um die Möglichkeit einer intermolekularen Bildung der p-Sulfonsäuren erneut zu kontrollieren, sollte vorstehendes System als korrespondierendes Komponentenpaar des von W.HEYDKAMP untersuchten studiert werden.

Das aus zwei Ansätzen erhaltene Sulfonsäuregemisch wurde dünnschichtchromatographisch auf die Anwesenheit von N.N-Dimethylamino-benzolsulfonsäuren geprüft. Diese Methode erwies sich der Papierchromatographie überlegen. Die Chromatogramme ließen nur Flecke bei den R_f -Werten der N.N-Diäthylamino-benzolsulfonsäuren erkennen. N.N-Dimethylverbindungen waren nicht entstanden.

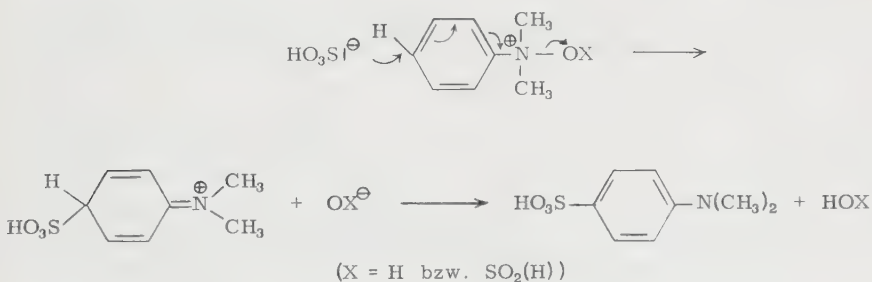
Unter den Bedingungen des Versuchs A sollte eine intermolekulare Reaktion besonders begünstigt sein. Hier wurde N.N-Dimethylanilin in Wasser vorgelegt, durch Einleiten von SO_2 in Lösung gebracht, und dazu eine Lösung von N.N-Diäthylanilinoxid eingetropft. Das Ergebnis des gaschromatographisch untersuchten Amingemisches deutet dies an:

Ansatz	N.N-Dimethylanilin	N.N-Diäthylanilin	N-Methylanilin
A	94 %	23 %	0.6 %
B	91 %	23 %	-

Unter den Bedingungen von A war eine geringe intermolekulare Entalkylierung zu beobachten. Ansatz B, der unter den gewohnten Bedingungen durchgeführt wurde, ergab kein N-Methylanilin.

c. p_H -Abhängigkeit der Reaktion

Kann die p-Sulfonsäure auf eine nucleophile Substitution des Dimethylanilin-N-oxyds zurückgehen? Für die Acylierung wurde ein intermolekularer Mechanismus eindeutig ausgeschlossen. Der Schwefel im Bisulfid-Anion ist jedoch wesentlich nucleophiler als der anionische Sauerstoff im Acetatrest. Der Hinweis auf die Bisulfid-Addition an Carbonylverbindungen mag genügen; auch Additionen von $\text{HSO}_3^\ominus$ an α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen (22) sind gut bekannt.



Bei dem vorstehend skizzierten Mechanismus ist das negative Resultat der "Kreuzversuche" nicht länger verwunderlich. Nicht das tert.-Amin, sondern das Aminoxyd oder sein o-Derivat erleidet die p-Substitution. Ein solcher Reaktionsweg sollte entscheidend von der Hydrogensulfit-Konzentration beeinflusst werden, sofern die Voraussetzung einer eindeutigen Begünstigung der p-Position richtig ist. Säurezusatz müßte die p-Substitution zurückdrängen, während Zugabe von Base diese herabsetzen sollte.

Im Vergleich mit der oben beschriebenen Umsetzung unter Normalbedingungen wurde die Reaktion von N.N-Dimethylanilinoxid mit SO_2 in 4n Schwefelsäure und in Gegenwart von 5 Äquivalenten Triäthylamin durchgeführt. Im letzteren Ver-

sich leitete man nur solange gasförmiges SO_2 ein, bis der pH -Wert auf 6.5 angestiegen war. Schließlich wurde das freie Aminoxyd mit 3 Äquivalenten NaHSO_3 behandelt. Die Konzentrationsverhältnisse waren in allen Versuchen gleich. Das Ergebnis ist aus folgender Tabelle zu ersehen:

Aminoxyd-hydrochlorid	Bedingungen	Sulfonsäure-gemisch	p-Sulfon-säure	o-Sulfon-säure	o/p-Verhältnis
20 mMol	50 ccm H_2O	74 %	21 %	53 %	2.70
20 mMol	50 ccm 4n H_2SO_4	63 %	14 %	49 %	3.79
20 mMol	50 ccm H_2O + 100 mMol $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	41 %	13 %	28 %	2.14
20 mMol (frei)	50 ccm H_2O + 60 mMol NaHSO_3	33 %	11 %	22 %	2.00

Da die Reaktion des Aminoxyd-hydrochlorids mit SO_2 unter Normalbedingungen bei einem $\text{pH} \sim 1$ auch schon in recht saurem Medium abläuft, verwundert es nicht, daß die Abnahme der p-Substitution gegenüber der o-Substitution bei Schwefelsäurezusatz nicht größer ist.

Die stark verminderte Ausbeute an Sulfonsäure auf Basenzusatz hin beeinträchtigt die Beweiskraft, wenngleich sich das o/p-Verhältnis in der erwarteten Richtung ändert. Die Aussagekraft wird dadurch geschwächt, daß das saure Aminoxyd-hydrochlorid unter den basischen Bedingungen bis zum Endpunkt der Reaktion bei pH 6.5 sicher nicht mehr protoniert vorliegt; ein Mechanismus mit $\text{X} = \text{H}$, also mit dem Hydroxyl-Ion als austretender Gruppe, wird kaum noch möglich sein.

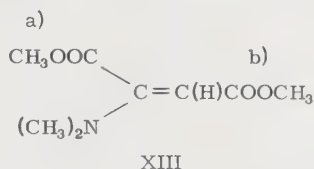
Der Versuch mit Natriumhydrogensulfid-Zusatz lehrt immerhin, daß eine Sulfonsäurebildung noch möglich ist, wenn der Aminoxydsauerstoff nicht protoniert ist.

Die Resultate geben somit noch keine eindeutige Antwort bezüglich des Mechanismus der p-Substitution. Ein wertvolles Kriterium könnte die ^{18}O -Markierung bieten. Hier müßte deutlich werden, ob der Aminoxydsauerstoff in gleicher Weise in die N.N-Dimethylsulfanilsäure und die N.N-Dimethylorthanilsäure eingebaut wird.

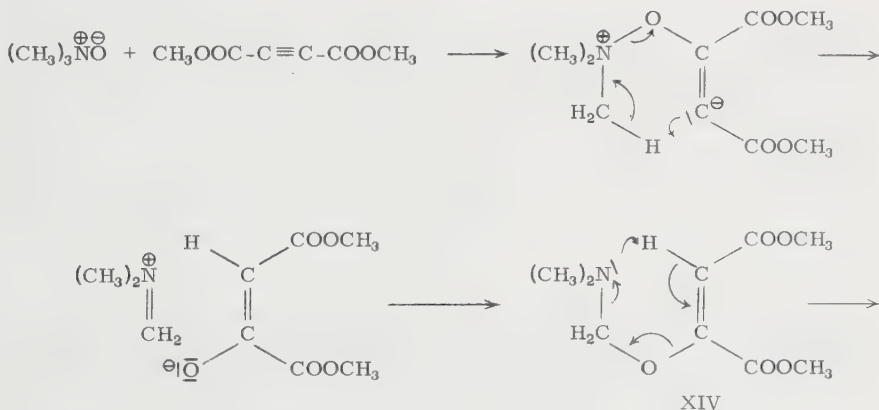
V. Die Reaktion von Aminoxyden mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (ADME)

1) Trimethylaminoxyd

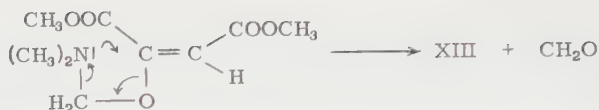
Wie Amine (23, 24) reagieren Aminoxyde mit ADME recht heftig. Trimethylaminoxyd ergab mit ADME in Chloroform bei 0° zu 39–41 % den Dimethylamino-maleinsäuredimethylester (XIII). Das gleiche Enamin wurde aus Dimethylamin und ADME bereitet. Die IR-Spektren der beiden Verbindungen waren identisch; charakteristisch ist für diese Enaminstruktur eine intensive Bande bei 1580/cm.



Damit findet hier wie bei der Acylierung Entalkylierung statt. Ein möglicher Reaktionsweg sei angedeutet.



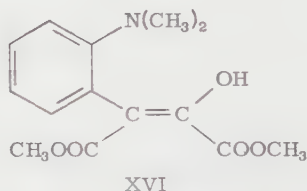
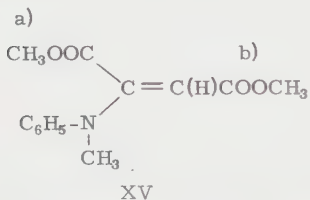
Die Zwischenstufe XIV könnte auch direkt über einen viergliedrigen Ring zu XIII abreagieren.



Diese Möglichkeit gründet sich auf den bekannten Austausch von Alkoxygruppen in β -Alkoxy- α, β -ungesättigten Carbonestern gegen Amine (25).

2) Arylaminooxyde

Ein entsprechendes Entalkylierungsprodukt XV trat bei der Behandlung von N.N-Dimethylanilinoxyd mit ADME auf. Daneben entstand ein Produkt, welches sich durch seine Analyse als 1 : 1-Verbindung erwies und dem Konstitution XVI zukommt.



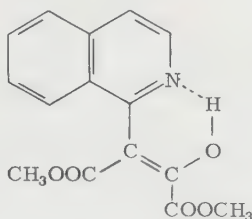
Die Ausbeute an XV und XVI betrug 40 bis 50 %. Aus dem NMR-Spektrum des Rohgemisches kann man entnehmen, daß XV und XVI im Verhältnis 3 : 1 gebildet worden war. Eine exakte Ausbeuteangabe ist nicht möglich, da das spektroskopisch untersuchte Rohprodukt Verunreinigungen enthielt und eine präparative Trennung ungenügend war.

Der N-Methylanilino-maleinester XV wurde durch IR-Spektren-Vergleich mit einem authent. Präparat, von K.HERBIG (24) aus Monomethylanilin und ADME erhalten, gesichert.

Die Konstitution XVI wurde aus dem IR- und NMR-Spektrum erschlossen. Das IR-Spektrum (KBr-Preßling) zeigt zwei Carbonylschwingungen bei 1740 und 1690/cm. Auch die Enamine XV und XIII weisen ähnliche Banden auf. Bei XIII und XV entspricht die langwelligere Absorption der mit dem Enaminsystem konjugierten Carbonesterfunktion b, die bei kürzeren Wellen der Gruppe a. In XVI ist die Zuordnung der beiden Carbonesterschwingungen nicht so klar. Sie hängt davon ab, ob die benzolige Enamin- oder die verbrückte Enolfunktion mehr "Konjugationsgewicht" besitzt. Eine weitere Bande im Spektrum von XVI bei 1582/cm - noch intensiver als die beiden Carbonyl-Absorptionen - ist der C=C-Doppelbindung zuzuschreiben und schließt das Vorliegen einer tautomeren Ketostruktur aus. Brenztraubensäureester als α -Ketosäureester absorbiert bei 1745/cm.

Die Enamine XV und XIII zeigen Absorptionen gleicher Intensität bei 1570/cm bzw. 1580/cm. Das Beispiel XIII lehrt, daß diese Banden auch in XVI und XV nicht der Absorption des Phenyls entstammen.

Bei der Umsetzung von Isochinolin-N-oxyd mit ADME hatte H.SEIDL (8) eine 1 : 1-Verbindung erhalten, für die er folgende Struktur nahelegte:



Diese Verbindung ließ gleichfalls neben zwei Carbonesterschwingungen eine ungewöhnlich intensive Bande bei 1538/cm erkennen. R.F.BRANCH, A.H.BECKETT und D.B.COWELL (26) untersuchten die IR-Spektren einer Reihe von 2-Pyridinphenacylverbindungen. Starke Banden bei 1640-1628/cm bestätigten auch hier eine durch Wasserstoffbrücken fixierte Enolstruktur; die hohe Extinktion dieser Banden wird einer resonanzstabilisierten Ringstruktur zugeschrieben (8, 26). Da eine solche Möglichkeit weder in XVI, noch in XV und XIII gegeben ist, ist anzunehmen, daß die Bandenintensität primär durch die Elektronendonatoren tragende C=C-Bindung verursacht wird.

Die Banden der Verbindung XVI bei 770 und 730/cm (Wagginggebiet) sprechen für eine o-Disubstitution des Benzolkerns.

Im NMR-Spektrum von XVI (Abb. 6) entsprechen die Singulets bei 7.10τ , 6.42τ und 6.07τ im Flächenverhältnis von 6 : 3 : 3 den Methylprotonen am Aminstickstoff (a) und an den Estergruppen (b und c). Die Zuordnung der Estermethylprotonen b und c ist nicht zwingend. Die Methylprotonen im Fumarsäuredimethylester zeigen bei 6.05τ ein Singulett. Substitution eines Vinylwasserstoffs durch eine basische Stickstoff-Funktion führt für beide Methylestergruppen zu einer Signalverschiebung nach höheren τ -Werten. Dies geht aus dem NMR-Spektrum von Verbindung XV (Abb. 7) hervor. Daß in Verbindung XVI nur eine Methylfunktion ihr Protonensignal bei erhöhten τ -Werten gibt, ließe sich durch eine Abschirmung der zweiten durch den benachbarten, in seiner Ebene festgelegten Phenylkern erklären.

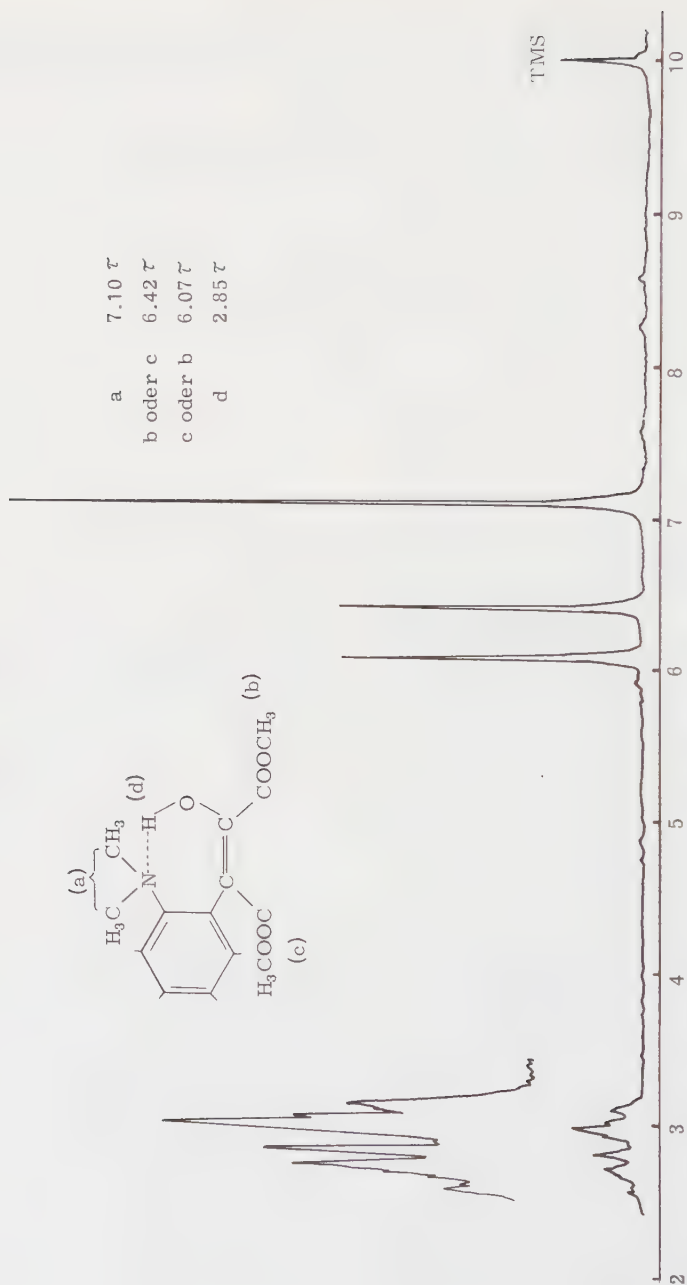


Abb. 6 Kernmagnetisches Resonanzspektrum des 2-(Dimethylaminophenyl)-3-hydroxy-maleinsäure-dimethylesters (XVI) bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard

Die bei 2.85τ auftretenden "Phenylprotonen" entsprechen im Flächenverhältnis 5 H. Da bei niedrigeren τ -Werten kein dem Hydroxylwasserstoff d entsprechen- des Signal erscheint, ist anzunehmen, daß d zwischen den Phenylprotonen liegt. Das Spektrum dieser Protonen ist nicht zuzuordnen. Mit Sicherheit liegt jedoch kein A_2B_2 -Spektrum vor, wie es für p-disubstituierte Aromaten charakteristisch ist (27).

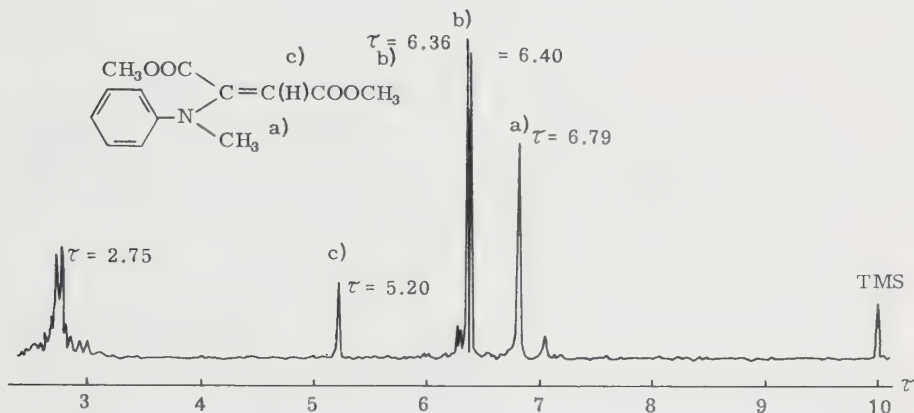
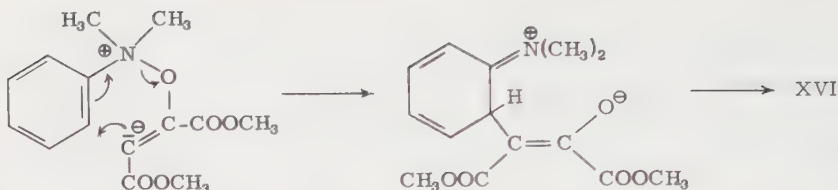


Abb. 7 Kernmagnetisches Resonanzspektrum des N-Methyl-anilino-malein-säure-dimethylesters (XV) bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard

Das NMR-Spektrum der Verbindung XV zeigt Carbonester-Methylgruppen bei 6.40τ bzw. 6.36τ und das Vinylproton bei 5.20τ erkennen. Das Protonensignal der N-Methylgruppe bei 6.79τ hatte im Vergleich mit den N-Methylgruppen bei 7.10τ in Verbindung XVI oben der Bestimmung des Ausbeuteverhältnisses im Rohprodukt gedient.

Die Bildung des 1 : 1-Adduktes läßt sich recht zwanglos wie bei der Acylierung über eine cyclische Elektronenverschiebung formulieren:



Bei der Umsetzung von N,N-Dimethyl-p-toluidinoxid mit ADME wurden 16-20 % an Entalkylierungsprodukt gefaßt. Ein der Verbindung XVI entsprechendes 1:1-Addukt ließ sich nicht isolieren.

VI. Acyloxy-ammonium-Ionen

Als erster Schritt der Einwirkung von Acylierungsmitteln auf Aminoxyde (POLO-NOVSKI-Reaktion) erscheint die Bildung eines N-Acyloxy-ammonium-Ions geradezu zwangsläufig.

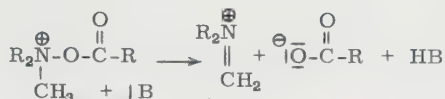
Eine Reihe von Arbeitskreisen hat sich um die Herstellung stabiler N-Acyloxy-ammoniumsalze bemüht. W.B.GEIGER (28) setzte Trimethylamin mit Diacetylperoxyd in Dimethylphthalat bei -5° um und glaubte, N-Acetoxytrimethyl-ammoniumbromid erhalten zu haben. D.BUCKLEY, S.DUNSTAN u. H.B.HENBEST (29) beobachteten bei der IR-spektroskopischen Untersuchung der Reaktion von Triäthylen-diamin mit Dibenzoylperoxyd eine instabile Zwischenstufe, in der sie ein N-Benzoyloxy-ammonium-Ion vermuteten.

Bei der Umsetzung von 6-Aminopurin-1-oxyd mit Essigsäureanhydrid isolierten M.A.STEVENS, H.W.SMITH und G.W.BROWN (30) zu 33 % eine Zwischenstufe, die sie als 1-Acetoxy-ammonium-acetat beschrieben. V.J.TRAYNELIS, Sr. A.I. GALLAGHER und R.F.MARTELLO (31) erhielten bei der Reaktion von α -Picolin-N-oxyd mit Acetylpikrat in Benzol über 90 % einer 1:1-Verbindung, für die Reaktionen und IR-Spektrum die Struktur eines N-Acetoxy- α -picolinumpikrates wahrscheinlich machen. Ebenfalls in der heterocyclischen Reihe soll es JESCHKE (32) gelungen sein, ein stabiles N-Benzoyloxy-pyridiniumchlorid herzustellen.

Einige dieser Mitteilungen wurden bereits von W.HEYDKAMP angezweifelt. Eine Stellungnahme zu den einzelnen Arbeiten folgt nach den Darlegungen über die Stabilität von Brückenkopf-acyloxy-ammonium-Ionen.

Die Instabilität aliphatischer Acyloxy-ammonium-Ionen beruht auf der basenkatalysierten Eliminierung von Carbonsäure zum Immonium-Ion, dessen weiteres

Schicksal, wie S. 1 geschildert, zum Entalkylierungsprodukt führt. Dieses auf F.BAYERLEIN zurückgehende Reaktionsschema sollte eine POLONOVSKI-Reaktion an Brückenkopf-Aminoxyden nicht erlauben.



Die BREDT'sche Regel verbietet die Bildung des Immonium-Ions aus Brückenkopf-aminoxiden. Hier sollten daher die Acyloxy-ammoniumsalze als Acylierungsprodukte der Brückenkopf-aminoxide isolierbar sein.

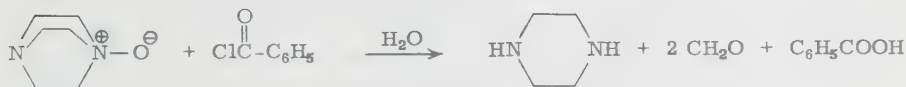
Bei Vorversuchen von W.HEYDKAMP trat bereits die Schwierigkeit zutage, die hygroskopischen Aminoxyde dieses Typus vollständig zu dehydratisieren. Ihm gelang dies nur bei Triäthylendiamin-monooxyd. Aus der Tatsache, daß dessen Acylierungsprodukt momentan abreagierte, schloß er auf eine hohe Reaktivität auch der Brückenkopf-acyloxy-ammonium-Ionen. An Folgeprodukten isolierte er nach Hydrolyse Benzoesäure und Formaldehyd. Ein basisches Spaltstück wurde nicht mehr charakterisiert.

1) Benzoylierung von Triäthylendiamin-monooxyd

Die erneute Untersuchung dieser Reaktion ergab, daß neben Benzoesäure und Formaldehyd die Base Piperazin, zu 89-91 % als rohes Dihydrochlorid isoliert, gebildet wird. Das Doppelsalz gab eine richtige Chloridanalyse und war in seinem Zersetzungsverhalten und IR-Spektrum mit authent. Piperazin-dihydrochlorid identisch. Die Untersuchung des Dipikrats bestätigte diesen Schluß.

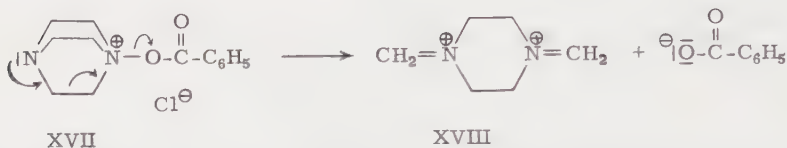
Die Ansicht von W.HEYDKAMP, daß dem schon von ihm isolierten Dipikrat eine $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ -Base zugrundeliegt, stützte sich auf eine entsprechende Verbrennungsanalyse. Pikratanalysen sind jedoch nicht immer zuverlässig.

Für die Umsetzung des Triäthylendiamin-monooxyds mit Benzoylchlorid ergibt sich somit folgender Bruttoablauf:

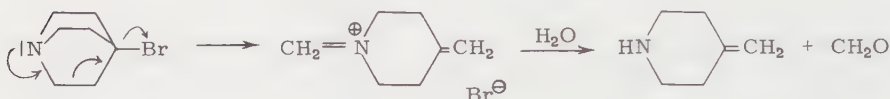


Der Ablauf läßt sich zwanglos durch eine Fragmentierung im Acyloxy-ammonium-Ion XVII beschreiben. Das Bis-immonium-Ion XVIII verstößt nicht gegen die

BREDT-Regel und läßt als Hydrolysenprodukte Piperazin und Formaldehyd erwarten.



Diese Spaltungsreaktion ist der von C.A.GROB (33) beschriebenen Fragmentierung von 4-Bromchinuclidin unter Solvolysebedingungen analog:



Es wird deutlich, daß der γ -ständige basische Stickstoff die Instabilität des Acyloxy-4-azachinuclidinium-Ions bedingt. Es ist daher naheliegend gewesen, die Stabilität von Acyloxy-ammonium-Ionen am Chinuclidingerüst zu prüfen.

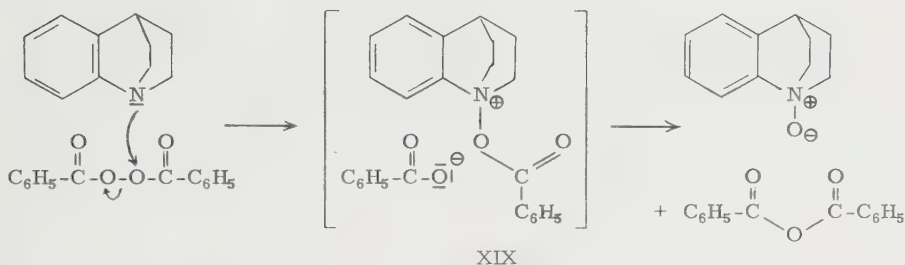
2) Benzochinuclidin und Dibenzoylperoxyd

D.BUCKLEY, S.DUNSTAN und H.B.HENBEST (29) hatten, wie oben bereits erwähnt bei der Reaktion von Triäthylendiamin mit Dibenzoylperoxyd in Chloroform eine IR-Bande bei 1780/cm gefunden, die sie dem zugehörigen Benzoyloxy-ammonium-Ion zuordneten. Nach kurzer Zeit zeigte das Verschwinden dieser Bande die Weiterreaktion dieser Zwischenstufe an. Die Folgeprodukte wurden nicht untersucht. Es ist anzunehmen, daß hierbei, wie oben, ebenfalls Fragmentierung erfolgt.

Da Benzochinuclidinoxid nicht kristallwasserfrei zu erhalten war und demnach für eine Acylierung nicht in Frage kam, sollte die Behandlung von Benzochinuclidin mit Dibenzoylperoxyd ebenfalls zum Ziele führen, wenn die Angaben der englischen Autoren richtig waren. Tatsächlich konnte bei der IR-spektroskopischen Untersuchung dieser in CHCl_3 ausgeführten Reaktion die Umwandlung der Carbonylbanden des Dibenzoylperoxyds bei 1762/cm (s) und 1785/cm (w) in eine intensive Bande bei 1782/cm und eine schwächere bei 1725/cm beobachtet werden. Die Nacharbeitung des Versuchs der englischen Autoren mit Triäthylendiamin erbrachte das gleiche Bandenpaar bei gleichen Wellenzahlen.

Die Reaktion des Dibenzoylperoxyds mit Benzochinuclidin verlief 360mal langsamer als mit Triäthylendiamin. Während die Zwischenstufe aus dem HENBESTschen System eine Lebensdauer von etwa 3 Stdn. hatte, blieben die charakteristischen IR-Banden aus Benzochinuclidin und Dibenzoylperoxyd auch nach 48 Stdn. unverändert.

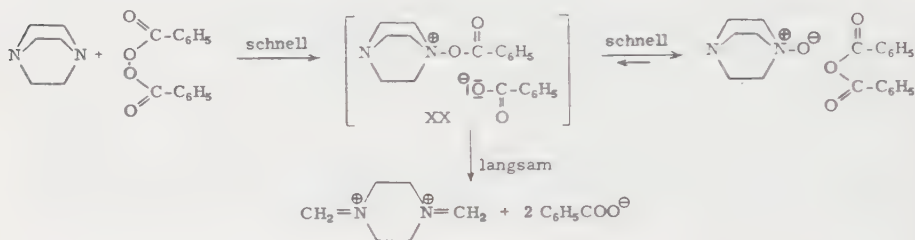
Die nähere Untersuchung dieses spektralen Befundes zerstörte die Hoffnung, daß die stabilen Banden auf ein beständiges Benzoyloxy-benzochinuclidinium-Ion zurückgehen. Haupt- und Nebenbande konnten eindeutig Benzoessäureanhydrid zugeordnet werden. Zu 54% ließ sich diese Verbindung isolieren und durch IR-Spektrum und Mischschmp. mit authent. Material identifizieren. Als Basenanteil wurde in hoher Ausbeute ein Pikrat erhalten, welches im Mischschmp. mit Benzochinuclidin-N-oxypikrat keine Depression zeigte. Der IR-Spektren-Vergleich machte jedoch deutlich, daß das erhaltene Pikrat nicht vollständig einheitlich war. Zu hohem Prozentsatz ist somit folgende Reaktion abgelaufen:



Diese Reaktion ist im System tert. Amin/Diacylperoxyd die erste ihrer Art. Bei der Umsetzung von tert. Phosphinen mit Diacylperoxyd ist sie dagegen gut bekannt; sie wurde im Ablauf durch O^{18} Untersuchungen von M.A.GREENBAUM, D.B. DENNEY und A.K.HOFFMANN (34) eingehend studiert und als Ionenreaktion angesprochen.

Man darf als Zwischenstufe das N-Benzoyloxybenzoat XIX vermuten. Eine intramolekulare Stabilisierung ist nicht möglich, da die Brücke sowohl die POLOVSKI-Eliminierung als auch die zu einem chinoliden Immonium-Ion (S. 1) führende Einwanderung der Benzoyloxy-Funktion in den aromatischen Kern verhindert. Es verbleibt somit nur die Benzoylierung des Benzoat-Ions, also die Bildung des Aminoxyds und des Benzoessäureanhydrids.

Die spektralen Befunde von H.B.HENBEST und Mitarbeiter, die mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf Benzoessäureanhydrid zurückzuführen sind, lassen sich am besten folgendermaßen deuten. In einer schnellen Reaktion entsteht bei der Umsetzung von Triäthylendiamin mit Dibenzoylperoxyd über das dem Ionenpaar XIX entsprechende Benzoyloxy-ammonium-Ion XX das Aminoxyd und Benzoessäureanhydrid. Über eine geringe Gleichgewichtskonzentration des Ionenpaares XX kommt es zur langsamen, irreversiblen Fragmentierung.

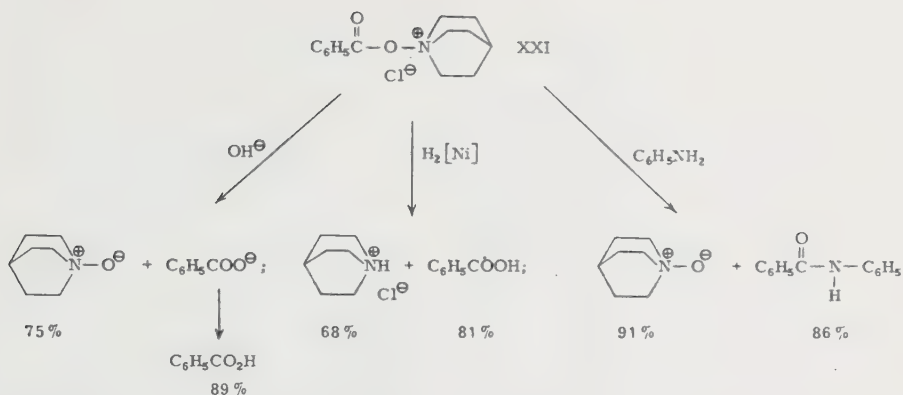


Wie weiter unten gezeigt, liegt die Carbonylbande eines N-Benzoyloxy-alkylammonium-chlorids bei 1765/cm. Das Fehlen einer solchen Bande für XX nach dem Verschwinden der Dibenzoylperoxyd-Bande bei 1762/cm läßt sich zwanglos dadurch erklären, daß der Gleichgewichtsanteil von XX unterhalb der IR-Empfindlichkeitsgrenze, also < 5 %, liegt.

3) Acylierung von Chinuclidin-N-oxyd

Obiges Ergebnis macht klar, daß ein stabiles Acyloxy-ammonium-Ion nur durch Acylierung von Brückenkopf-Aminoxyden mit Acylierungsmitteln erhalten werden kann, deren Anion schwächer nucleophil ist als der Aminoxyd-Sauerstoff. Chinuclidin-N-oxyd konnte ich wasserfrei erhalten. Seine Acylierung in abs. Benzol mit Benzoylchlorid ergab ein stabiles N-Benzoyloxy-chinuclidinium-chlorid (XXI) als schwerlöslichen, farblosen Niederschlag. Die Ausbeute betrug 89-91 %.

Die Verbindung gab korrekte Analysenresultate (C, H, N und Cl⁻). Zur chemischen Strukturermittlung wurde das Acyloxy-ammonium-Ion XXI der alkalischen Hydrolyse, der katalytischen Hydrierung und der Reaktion mit Anilin unterworfen. Folgendes Schema zeigt das Ergebnis incl. Ausbeuten.



Aminoxyd und Amin wurden als Pikrate isoliert und durch IR-Spektrenvergleich mit authent. Proben identifiziert.

Einen guten Hinweis für das Vorliegen einer Acyloxy-ammonium-Struktur XXI bietet die Titration der Verbindung mit Natronlauge gegen Phenolphthalein. Das bei der Alkalispaltung austretende Chinuclidin-N-oxyd ist eine schwache Base. Deshalb muß man bei der Hydrolyse einen Verbrauch von 2 Äquivalenten NaOH erwarten. Die Titration ergab 1.97 bis 2.01 Äquivalente NaOH.



Mit einem Zersetzungspunkt von 160-161.5°C erwies sich das Chlorid XXI als unerwartet stabil. Das IR-Spektrum (KBr-Preßling und in Chloroform gelöst) zeigte eine intensive Carbonylbande bei 1765/cm (Abb. 8). Die Lage stimmt mit derjenigen der Hauptbande des Benzoylchlorids in Chloroformlösung überein; die dem Säurechlorid eigene Nebenbande bei 1730/cm fehlt. V.J. TRAYNELIS, Sr. A.I. GALLAGHER und R.F. MARTELLO (31) teilten für das Acetoxy-picolinium-pikrat eine Carbonylschwingung bei 1840/cm mit.

Der Vergleich der NMR-Spektren des Chlorids XXI mit Chinuclidin-N-oxyd (Abb. 9 und 10) zeigt deutlich, daß in XXI das bicyclische Gerüst voll erhalten geblieben ist. Auffallend ist, daß die Methylensignale des Chinuclidin-N-oxyds bei 7.98 τ und 6.58 τ im Spektrum von XXI nach tiefem Feld verschoben sind und bei 7.56 τ und 5.22 τ auftreten. Aus dem Flächenverhältnis folgt, daß die Multipletts bei 6.58 τ bzw. 5.22 τ den Protonen a und die bei 7.98 τ bzw. 7.56 τ den Protonen

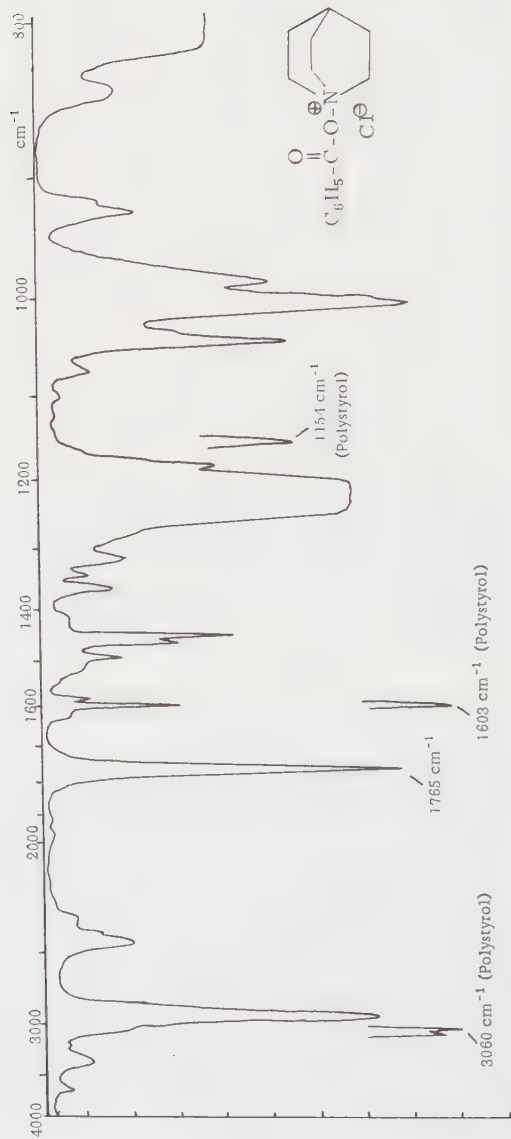


Abb. 8 IR-Absorption des N-Benzoyloxy-chinuclidinium-chlorids XXI in Chloroform

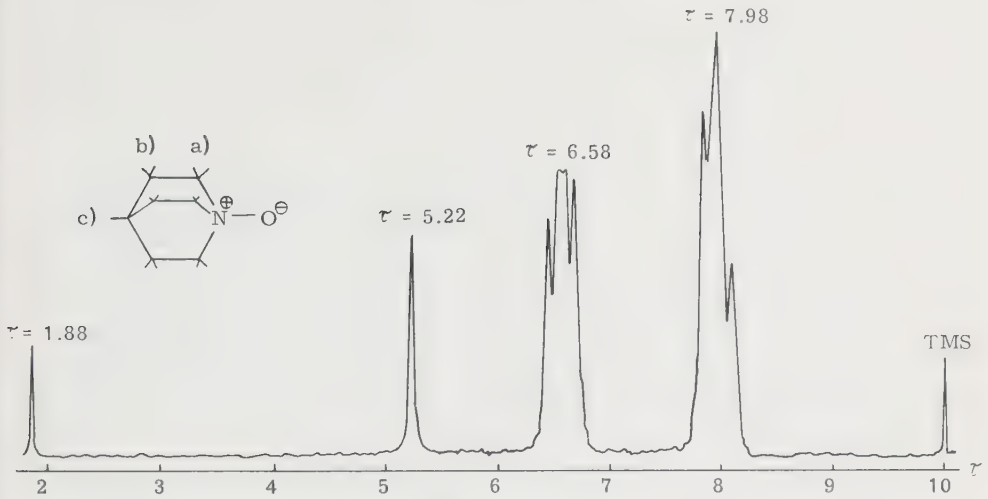


Abb. 9 Kernmagnetisches Resonanzspektrum des Chinuclidin-N-oxyds bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard

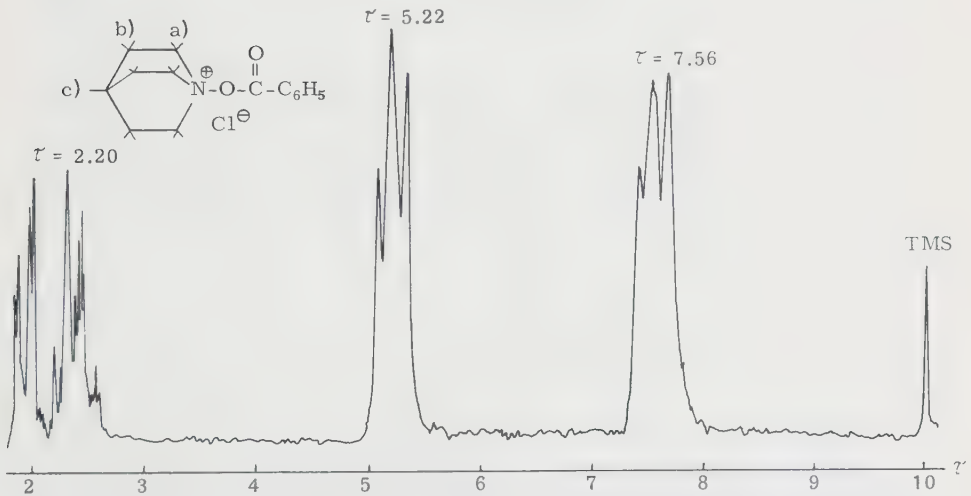


Abb. 10 Kernmagnetisches Resonanzspektrum des N-Benzoyloxy-chinuclidinium-chlorids bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard

b und c entsprechen. Die Signale bei 5.22 τ und 1.88 τ im Spektrum des Chinuclidin-N-oxyds sind durch Reste des Kristallwassers bedingt.

Worauf ist die Verschiebung der dem Stickstoffbenachbarten Methylensignale um -1.4 τ bei der Benzoylierung des Aminoxyds zurückzuführen? Wir vermuten, daß der Übergang vom Zwitter-Ion zum Kation die entscheidende Rolle spielt; erst jetzt kommt die hohe Elektronegativität des Ammonium-Stickstoffs in der Abschirmwirkung auf die benachbarten Protonen voll zur Wirkung. Aus einer alkoholischen Lösung von XXI fiel mit Pikrinsäure quantitativ ein Pikrat, welches sich durch Analyse und IR-Absorption bei 1765/cm als Benzoyloxy-chinuclidinium-pikrat auswies. Die Umsetzung von XXI mit Kaliumjodid in Wasser ergab einen schwerlöslichen Niederschlag, der in seiner Analyse einem Benzoyloxy-chinuclidinium-jodid entsprach; dessen IR-Spektrum stimmte mit dem des Chlorids völlig überein.

Die wäßrige Lösung von XXI zeigte einen schwach sauren p_H -Wert. Die Zugabe von Mineralsäure bewirkte keine Hydrolyse. Selbst nach kurzem Erwärmen konnte im sauren Medium in der wieder erkalteten Lösung keine Benzoesäure-Ausscheidung beobachtet werden. Wurde dieselbe Lösung anschließend kurz alkalisch gemacht und dann wieder angesäuert, fiel sofort Benzoesäure aus.

Wie schon aus der Titrierbarkeit mit Natronlauge folgte, ist XXI in hohem Maße basenempfindlich, erstaunlich stabil jedoch gegenüber Säuren. Die saure Reaktion der wäßrigen Lösung ($p_H +$) muß auf einer geringen Hydrolyse beruhen. Diese unterliegt mit der Herabsetzung der Hydroxyl-Ionen-Konzentration einer Selbsthemmung. Diese scheint bei einem p_{OH} von 10 zum Stillstand der Hydrolyse zu führen. Die ungewöhnliche Stabilität des Acyloxy-ammonium-Ions gegenüber Protonen geht möglicherweise auf den Kationcharakter zurück. Mit Acetylchlorid erhielt man aus Chinuclidin-N-oxyd in abs. Benzol in 89 % Ausbeute das analoge Acetoxy-chinuclidinium-chlorid XXIIa:



Die Konstitution des hygroscopischen Chlorids XXIIa folgte aus der Analyse des Pikrates, welches wie oben aus XXIIa in Alkohol mit Pikrinsäure erhalten wurde. XXIIa vermochte gleichfalls Anilin zu acylieren; 59 % Acetanilid und 90 % Chinuclidin-N-oxyd-pikrat wurden aus alkoholischer Lösung erhalten. Wie das Chlorid XXIIa

zeigt das Pikrat XXIIb im IR-Spektrum eine ausgeprägte Carbonylschwingung bei 1800/cm (KBr-Preßling). Damit liegt die Carbonylbande in der Acetoxy-Verbindung erwartungsgemäß kurzwelliger als in der Benzoyloxy-Verbindung, jedoch immer noch langwelliger als im Acetoxy-picoliniumpikrat (31).

Mit Jodid-Ion ließ sich aus XXIIa in Wasser weder ein schwerlöslicher Niederschlag erhalten noch Jodausscheidung beobachten. Daß die N-Acyloxy-chinuclidinium-Ionen Jodid nicht zu oxydieren vermögen, mag zunächst verwundern, findet aber in einer Beobachtung von F.BAYERLEIN die Bestätigung. Während bei der Reaktion von N.N-Dimethylanilinoxid mit Essigsäureanhydrid zugesetztes Jodid oxydiert wurde, erfolgte bei der gleichen Umsetzung mit Trimethylamin-oxid keinerlei Jodausscheidung. Die N-O-Bindung in rein aliphatischen Amin-oxiden ist demnach gegenüber Reduktionsmitteln stabiler als in Arylamin-oxiden.

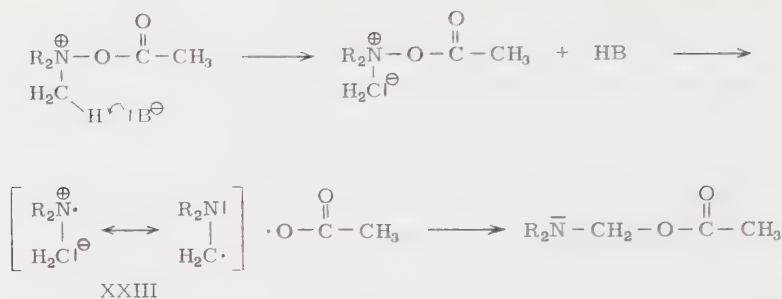
4) Diskussion der POLONOVSKI-Entalkylierung

Brückenkopf-Acyloxy-ammonium-Ionen zeigen also tatsächlich eine bevorzugte Stabilität. Basen, wie Hydroxyl-, Benzoat-Anion oder Anilin, stand als einziges Angriffszentrum der Carbonylkohlenstoff zur Verfügung. Eine POLONOVSKI-Reaktion trat hier nicht auf.

Hieraus wird für die POLONOVSKI-Entalkylierung die Notwendigkeit des Basenangriffes an einer α -CH-Bindung in Nachbarschaft des Ammoniumstickstoffs erkennbar.

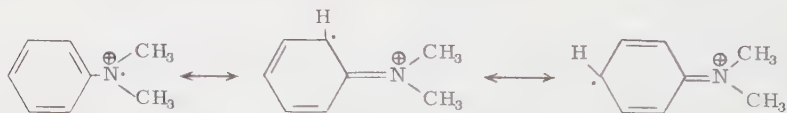
Acyloxy-chinuclidinium-Ionen zeigen unter Normalbedingungen keinerlei Neigung zum Radikalzerfall.

Ein spontaner Zerfall in Aminium- und Acetoxy-Radikale ist anscheinend zumindest den rein aliphatischen Acyloxy-ammonium-Ionen nicht möglich. Dies entspricht der Beobachtung F.BAYERLEINS, daß das System Trimethylaminoxid/Acetanhydrid Acrylnitril nicht zu polymerisieren vermag. Einer radikalischen Entalkylierung über ein primäres Aminium-Ion nach dem Vorschlag von L.HORNER und Mitarbeiter (35) ist damit der Boden entzogen. Im Gegensatz zu diesen eindeutigen Befunden bei Trialkylamin-oxiden vermag das System N.N-Dimethylanilinoxid/Acetanhydrid zündwirksame Radikale hervorbringen. Die Initiatorwirkung für Polymerisationen von Aminoxid/Acetanhydrid-Systemen wurde immer wieder als Argument für Radikalmechanismen vorgetragen (35, 36). So formulierten auch, wie schon S.2 erwähnt, S.OAE, T.KITAO und Y.KITAOKA (7) unter Berücksichtigung der Basenkatalyse die POLONOVSKI-Reaktion über radikalische Zwischenstufen:



A priori muß man dem Dreielektronen-Bindungssystem XXIII eine gewisse Existenzchance zubilligen. Radikale vom Typ des Diphenylstickstoffoxyds (37) oder des Diphenyl-pikryl-hydrazyls (38) sind bekannte stabile Vertreter mit solchen Bindungen. Nach L. PAULING (39) ist eine solche Dreielektronenbindung möglich, wenn der Elektronegativitätsunterschied der Bindungspartner nicht größer als 0.5 ist. Dieser Wert wird von C und N gerade noch erreicht.

Da Radikale nur bei der Acylierung aromatischer, nicht aber aliphatischer Aminoxyde auftreten, kann diese Radikalbildung nichts mit der Entalkylierung nach POLONOVSKI zu tun haben; dieser sind ja aromatische und aliphatische Aminoxyde zugänglich. Die Mesomerie des aromatischen Aminium-radikal-Ions macht übrigens die Sonderstellung der aromatischen Aminoxyde verständlich; jedoch handelt es sich bei der Radikalbildung offensichtlich um eine Nebenreaktion.



Zu den früheren, S.26 erwähnten Mitteilungen über die Isolierung stabiler Acyloxy-ammonium-Ionen sei nun Stellung genommen.

Die Existenz des Acetoxy-trimethylammonium-bromids aus Trimethylamin und Diacetylperoxyd nach W.B. GEIGER (28) erscheint recht unwahrscheinlich. Die Stabilität gegenüber Acetat-Ionen ist mit einer solchen Konstitution nicht vereinbar. Die saure oder alkalische Hydrolyse zu Trimethylamin ist ebenfalls nicht verständlich, zumal Peressigsäure als zu forderndes Spaltstück nicht charakterisiert wurde. Die analytischen Daten haben zudem wenig Überzeugungskraft.

Wegen der hohen Stabilität des Ions XXI gegen wäßrige Säure erscheint es jedoch durchaus möglich, ein Acyloxy-trimethyl-ammonium-Salz zu isolieren, wenn man die Bedingungen so wählt, daß eine POLONOVSKI-Entalkylierung ausgeschlossen ist. Dies ist bisher nicht gelungen.

Auch das von M.A.STEVENS, H.W.SMITH und G.W.BROWN (30) angegebene 1-Acetoxy-ammonium-Salz aus 6-Aminopurin-1-oxyd und Acetanhydrid ist fragwürdig. Das Acetat-Ion oder die nachbarständige Aminogruppe sollten den aktiven Acylrest sofort übernehmen. Die konstitutionelle Sicherung erscheint nicht ausreichend.

Gegen das Acetoxy-picolinium-pikrat nach V.I.TRAYNELIS und Mitarb. (31) bestehen keine Bedenken. Das Acyloxy-ammonium-Ion ist nur in Gegenwart eines schwach nucleophilen Anions existenzfähig. Die Hydrolyse in Aminoxyd und Säure entspricht den Befunden bei Brückenkopf-acyloxy-ammonium-Ionen.

Die Angaben von JESCHKE (32) waren nicht zu überprüfen, da die Diplomarbeit nicht einzusehen war. Die Beständigkeit eines N-Benzoyloxy-pyridinium-chlorids erscheint jedoch nach den TRAYNELISschen Befunden möglich. Addukte von SO_3 an heterocyclische aromatische N-Oxyde sind gut bekannt; die Additionsverbindung des Pyridin-N-oxyds zerfällt erst bei 180° (40). Das SO_3 -Addukt des Trimethylaminoxys ist nur bei tiefer Temperatur zugänglich (41).

Experimenteller Teil

I. Ausgangs- und Vergleichsmaterialien

1. N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid

Entsprechend der Vorschrift von W.HEYDKAMP (6) ließ man auf 100 g (0.82 Mol) frisch dest. N.N-Dimethylanilin in 700 ccm Methanol 275 ccm (2.5 Mol) 30proz. Wasserstoffperoxyd 5-6 Tage unter Rühren einwirken. Erst nach dieser Zeit schied sich aus der homogenen Lösung bei Zugabe von Wasser kein unumgesetztes Amin mehr aus. Da sich bei der Zersetzung von überschüssigem Wasserstoffperoxyd mit Pt-Mohr oder Pt-Kohle ohne Verdünnung zweimal heftige Explosionen ereigneten, war es vorteilhaft, dem Reaktionsgemisch vor Zugabe des Zersetzungs-katalysators die dreifache Menge an Wasser zuzusetzen. Nach der Zerstörung des Wasserstoffperoxyds wurde die wäßrig-methanolische Lösung bei maximal 40° Badtemperatur und 12 Torr auf 1 Ltr. eingengt. Die wäßrige Phase wurde dreimal ausgeäthert, anschließend mit konz. Salzsäure schwach übersäuert und zur Trockne eingedampft. Der farblose Rückstand ließ sich vorteilhaft aus trockenem Aceton umkristallisieren, dem man in der Siedehitze bis zur vollständigen Lösung des Salzes abs. Äthanol zugesetzt hatte. An Aceton allein benötigt man sehr große Mengen. Das Hydrochlorid erhielt man in derben, durchscheinenden Spießen. Die Ausbeute betrug 102 g (71 %). Schmp. 125-126°C (123-125°C, Lit. 6).

2. N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid-hydrochlorid

Analog wurden 39 g N.N-Dimethyl-p-chloranilin in 390 ccm Methanol mit 390 ccm 30proz. Wasserstoffperoxyd umgesetzt. Erst nach achttägigem Rühren zeigte Wasserzugabe das Ende der Reaktion an. Aufarbeitung und Reinigung erfolgte wie unter 1. Ausbeute 47 g (90 %), Schmp. 141-142°C u. Zers. (142.5°, Lit. 6).

3. N.N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid

Nach F.BAYERLEIN wurden 70 g N.N-Dimethyl-o-toluidin mit Peressigsäure oxidiert; 74.5 g (82 %) Hydrochlorid wurden erhalten. Schmp. 138-138.5° u. Zers. (139°, Lit. 5). Pikrat: Schmp. 146-147° u. Zers. (146°, Lit. 5).

4. N.N-Dimethyl-o-chloranilinoxid-hydrochlorid

29 g N.N-Dimethyl-o-chloranilin gaben bei der Oxydation wie unter 3. 23 g (57 %) farblose Nadeln. Schmp. 137° u. Zers. (137° Lit. 5).

5. N.N-Diäthylanilinoxid-hydrat

In Anlehnung an F.BAYERLEIN ließ man 50 g frisch dest. N.N-Diäthylanilin in 500 ccm Methanol mit 500 ccm 30proz. Wasserstoffperoxyd reagieren. Zeitweilige Aussenkühlung ist dabei notwendig. Ohne vollständige Homogenisierung des Reaktionsgemisches abzuwarten - entgegen den Angaben von F.BAYERLEIN war diese auch nach 8 Tagen noch nicht eingetreten -, wurde wie unter 1. aufgearbeitet. Die Zugabe von Salzsäure nach dem Ausäthern unterblieb. Beim Eindampfen zur Trockne darf die Badtemperatur nicht über 40° ansteigen. Aus trockenem Aceton kristallisierten derbe farblose Spieße vom Schmp. 96° (96° Lit. 5). Ausbeute 45 g (75 %).

6. Triäthylendiamin-monooxyd

Käufliches Triäthylendiamin(DABCO der Houdry Process Corp., Philadelphia) wurde zur Reinigung sublimiert. Nach der Vorschrift von W.HEYDKAMP erfolgte die Oxydation mit 30proz. Wasserstoffperoxyd im Unterschuß. 23 g Diamin ergaben 20 g (66 %) Monooxyd mit Schmp. 60° (60-62° Lit. 6). Durch 14tägiges Trocknen über P₄O₁₀ bei 60° und 10⁻³ Torr ließ sich die Verbindung wasserfrei erhalten. Schmp. 250° u. Zers. (248-250° Lit. 6).

7. Trimethylaminooxyd

Die Entfernung des Kristallwassers erfolgte zunächst nach F.BAYERLEIN (5). Zusätzlich wurde das Aminooxyd bei 140-150° unter 12 Torr sublimiert. Schmp. 209-210° (209° Lit. 5).

8. Chinuclidin

50 g Pyridin-4-essigsäure-hydrochlorid wurden in der Kälte in 250 ccm mit HCl gesättigtem abs. Äthanol verestert und in Analogie zur Vorschrift von L.N. YAKHOUTOV und M.V.RUBSTOV (42) in Gegenwart von Platin im Kern hydriert. Man erhielt 68-71 % Piperidin-4-essigsäureäthylester; Sdp. 127-129°/15 Torr; n_D^{20} 1.4611 (1.4662 Lit. 43). Das Produkt zeigte im IR-Spektrum keinerlei Aromatenbande mehr.

Die Reduktion des Esters zum Piperidin-4-Äthanol gelang zu 60-66 % nach BOUVEAULT-BLANC mit Äthanol und Natrium. Als Analogievorschrift diente die Reduktion von Undecylenestern nach H.OTT (44). Ein Reduktionsversuch mit LiAlH_4 in Äther erwies sich wegen der N-H-Funktion als weit weniger günstig. Das IR-Spektrum des Alkohols ließ keine Esterbande mehr erkennen. Sdp. 87-90°/0.02 Torr.

Die weitere Synthese folgte I.MEISENHEIMER (45). Mit konz. wäßriger Jodwasserstoffsäure in Gegenwart von rotem Phosphor erhielt man 75-99 % (Lit. 50 %) an 2-(4-Piperidin)-äthyljodid-hydrojodid. Schmp. 196-197° (190-191° Lit. 45, 198-199° Lit. 46). Die Cyclisierung erfolgte in 1proz. wäßriger Lösung in Gegenwart von geringem Überschuß NaOH. Die Aufarbeitung nach der Vorschrift von H.C.BROWN und N.R.ELDRÉD (46) brachte 59-71 % Chinuclidin-hydrochlorid. Nach dem Umlösen aus n-Butanol lag der Schmp. bei 362-364° u. Zers. (369-374°). 9.45 g Chinuclidin-hydrochlorid wurden in 30 ccm Wasser gelöst, die wäßrige Phase mit 30 ccm Äther überschichtet und bis zur Sättigung mit festem KOH versetzt. Die überstehende Ätherschicht pipettierte man nach mehrfachem Umrühren sorgfältig ab. Viermal wurde diese Behandlung wiederholt, dann war in der Ätherphase kein Chinuclidin mehr nachweisbar. Über eine Füllkörperkolonne wurde der Äther bei einer maximalen Badtemp. von 50° unter Normaldruck abgedampft. Der feste Rückstand wog 6.60 g (93 %). Schmp. 158-159° (154° Lit. 47) im geschlossenen Röhrchen. Zur Reinigung wurde das Chinuclidin in einer mit Eis gekühlten Kühlfinger-Apparatur sublimiert. Man erhielt dabei die Base als glasartige Masse. Reinausbeute 6.50 g (91 %). Der Schmp. blieb unverändert.

9. Chinuclidin-N-oxyl

3.70 g (45 mMol) Chinuclidin löste man in 40 ccm Wasser. Unter Eiskühlung wurden 19.5 ccm (200 mMol) Perhydrol eingetragen. Der Reaktionsfortgang war an der p_{H} -Änderung zu erkennen, nämlich vom p_{H} 10 zum p_{H} 7 innerhalb drei Tagen. In üblicher Weise zerstörte man das überschüssige Perhydrol mit Spuren Platinoxid. Nach dem Filtrieren wurde die farblose Lösung bei maximal 40° (Badtemp.) unter 12 Torr eingedampft. Den Rückstand entwässerte man scharf bei 30°/0.4 Torr, wobei die Vorlage des Rotationsverdampfers mit P_4O_{10} beschickt wurde.

Die resultierende farblose kristalline Masse wurde zweimal mit wenig abs. Benzol aufgenommen und erneut zur Trockne gebracht. Dabei wurde das Aminoxyd bereits weitgehend entwässert. Mit wenig abs. Benzol angerührt und filtriert, wurden 4.07 g (96 %) Chinuclidin-N-oxyl erhalten. Der hohe Schmp. von 237-238°

u. Zers. machte deutlich, daß das Produkt bereits recht wasserarm war. Die weitere Trocknung über P_4O_{10} bei 60° und 10^{-3} Torr lieferte ein Produkt mit Schmp. $240-241^\circ$. Aus einem Benzol/Petroläther (Sdp. $60-70^\circ$) -Gemisch ließ sich das N-Oxyd gut umlösen. Beim langsamen Abkühlen fiel die Verbindung in langen strahlenförmigen Nadeln vom Schmp. $241-242^\circ$ u. Zers. aus. Die Handhabung der stark hygroskopischen Substanz für die Analyse gestaltete sich etwas schwierig; daher wohl auch die etwas abweichenden Resultate.

(WK 23) 3.440 mg Substanz, 8.246 mg CO_2 , 3.250 mg H_2O ;
4.615 mg Substanz, 0.446 ccm N_2 bei $24^\circ C$ und 728 Torr.

C_7H_3NO	Ber.	C	66.10	H	10.30	N	11.01
(127.2)	Gef.	C	65.41	H	10.57	N	10.64

10. 2-Dimethylamino-5-chlor-phenyl-p-toluolsulfonat

1.45 g (8.5 mMol) 2-Dimethylamino-5-chlorphenol wurden in 20 ccm Pyridin mit 1.90 g (10 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei 60° umgesetzt. Man verdünnte mit 100 ccm Wasser und filtrierte vom festen Niederschlag ab. Nadeln aus abs. Äthanol mit Schmp. $72-74^\circ$; Pikrat Schmp. $128-130^\circ$.

11. N-Methyl-p-toluolsulfanilid

5.0 g (46.7 mMol) N-Methylanilin gaben in 70 ccm Pyridin mit 10.0 g (52.7 mMol) Tosylchlorid nach 6 Stdn. bei 20° 12.0 g (98 %) N-Methylsulfanilid. Schmp. $93-94^\circ$ (94° Lit. 47).

12. 2- und 4-Dimethylamino-phenol

Die Darstellung der sauerstoffempfindlichen Dimethylaminophenole erfolgte nach W.HEYDKAMP (6). Die Reinigung erzielte man durch Destillation in Mikrokölbchen, die zuvor mit Lampenstickstoff durchgespült worden waren.

N.N-Dimethyl-o-aminophenol: Schmp. 44° (45° Lit. 6);

Sdp. $90-95^\circ$ (Badtemp.)/12 Torr

N.N-Dimethyl-p-aminophenol: Schmp. $72-73^\circ$ ($75-76^\circ$ Lit. 6).

Sdp. $160-165^\circ$ (Badtemp.)/12 Torr.

13. 2-Dimethylamino-3-methyl-phenol

Nach der Vorschrift von G.P.GIBSON (13) wurde m-Kresol mit Oleum und konz. HNO_3 in 2-Stellung nitriert. 18.9 g des Nitrierungsproduktes (124 mMol) wurden in 50 ccm Methanol in Gegenwart von 0.5 g RANEY-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 5.30 Ltr., entsprechend 212 mMol Wasserstoff. Wegen der großen Luftempfindlichkeit wurde das Rohamin sofort der Methylierung nach HÜNIG (14) unterworfen. Nach beendeter Reaktion wurde zur Reinigung in Äther aufgenommen, der Ätherlösung durch 5maliges Ausschütteln mit je 25 ccm 2n Salzsäure das Amin entzogen, die saure Lösung mit Soda alkalisiert und die Amine erneut in Äther eingeschüttelt. Der Ätherrückstand ergab bei 93-94°/12 Torr 9.9 g (93% bezogen auf die Wasserstoffaufnahme) N.N-Dimethyl-2-amino-3-kresol als farblose Flüssigkeit; n_D^{20} 1.5271.

14. N.N-Dimethylsulfanilsäure

Nach I.MEISENHEIMER und H.DENNER (48) wurde Sulfanilsäure mit Dimethylsulfat methyliert. Die Ausbeute betrug 50-55%; Schmp. 257-258° u. Zers. (265-266° Lit. 6).

(WK 22) 4.710 mg Substanz, 8.233 mg CO_2 , 2.340 mg H_2O ;
3.586 mg Substanz, 0.224 ccm N_2 bei 24°C und 727 Torr.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$	Ber.	C	47.74	H	5.51	N	6.96
(201.3)	Gef.	C	47.64	H	5.56	N	6.86

15. N.N-Dimethyl-orthanilsäure

Analog der Patentvorschrift (49) wurden 6.5 g (46 mMol) Methyljodid, 4.5 g (23 mMol) Natriumsalz der Orthanilsäure, 15 g Eis und 0.90 g (23 mMol) MgO im Bombenrohr 19 Stdn. auf 75-80° erwärmt. Aus dem Eluat eines Kationenaustauschers Lewatit S 100 konnte die freie N.N-Dimethyl-orthanilsäure zu 52% als Rohprodukt erhalten werden. Zur Reinigung ließ sich die Säure aus abs. Äthanol umkristallisieren. Die analysenreine Verbindung zeigt einen Schmp. von 231-232.5° u. Zers. (221-224° Lit. 6, 230° Lit. 21, 237° Lit. 50).

(WK 21) 3.838 mg Substanz, 6.710 mg CO_2 , 1.920 mg H_2O ;
3.749 mg Substanz, 0.234 ccm N_2 bei 26°C und 721 Torr.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$	Ber.	C	47.74	H	5.51	N	6.96
(201.3)	Gef.	C	47.71	H	5.60	N	6.94

16. N.N-Diäthyl-orthanilsäure und N.N-Diäthyl-sulfanilsäuren

Die Äthylierung von Sulfanilsäure entsprechend 14. war nicht zufriedenstellend. Beide Sulfonsäuren wurden daher nach dem unter 15. beschriebenen Bombenrohr-Verfahren mit Äthylbromid dialkyliert. N.N-Diäthyl-orthanilsäure wurde zu 23 % gewonnen. Umlösen aus abs. Äthanol ergab Nadeln mit Schmp. 240-242°.

(WK 18) 3.239 mg Substanz, 6.207 mg CO₂, 1.930 mg H₂O;
 3.646 mg Substanz, 0.202 ccm N₂ bei 23°C und 728 Torr

C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ S	Ber.	C	52.38	H	6.59	N	6.12
(229.3)	Gef.	C	52.30	H	6.67	N	6.12

N.N-Diäthylsulfanilsäure wurde in 78 % Ausbeute erhalten. Aus 90proz. Äthanol kristallisierten farblose Nadeln mit Schmp. 265-266° u. Zers. (270° Lit. 51).

17. 1-Dimethylamino-äthylen-1.2-dicarbonsäuredimethylester

In Analogie zur Vorschrift in HOUBEN-WEYL (52) wurde zu einer Lösung von 11.4 g (80 mMol) ADME in 50 ccm Chloroform unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 3.16 g (70 mMol) Dimethylamin in Chloroform während einer Stunde getropft. Die Kühlung des Tropftrichters konnte durch einen Trockeneismantel erreicht werden. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand bei 10⁻³ Torr destilliert. Man erhielt 8.0 g (62 %) eines gelben Öles, welches alsbald erstarrte. Rohschmp. 75-77°.

18. SO₃-Dioxan

Nach B.C.SUTER, P.E.EVANS und I.M.KIEFER (53) wurde das farblose Addukt erhalten. Der Gehalt des lösungsmittelfeuchten Produkts ließ sich entsprechend W.HEYDKAMP (6) durch Titration mit n/10 NaOH ermitteln.

19. Reinigung von Chloroform

Nach G.WOHLLEBEN (54) wurde handelsübliches Chloroform über einer basischen Aluminiumoxyd-Säule destabilisiert und entwässert.

20. Reinigung von Pyridin

Käufliches Pyridin wurde nach G.SEIDL (55) durch Behandeln mit Kaliumpermanganat, Tosylchlorid und KOH gereinigt.

II. Arylaminoxide und p-Toluolsulfonsäurechlorid

1. N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid

3.47 g (20 mMol) Hydrochlorid wurden in 50 ccm Pyridin suspendiert und mit 4.75 g (25 mMol) Tosylchlorid, in wenig Pyridin gelöst, versetzt. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei Raumtemp. erfolgte durch Zugabe von wenig Wasser Hydrolyse des überschüssigen Tosylchlorids. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ccm Wasser verdünnt, die ausgeschiedenen öligen Anteile in Äther eingeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherlösung über geglühtem Natriumsulfat destillierte man das Lösungsmittel unter Normaldruck, das Pyridin unter 10 Torr zunächst bei 25°, dann bei 40° (Badtemp.) ab. Eine vollständige Entfernung des Pyridins war nicht möglich, da bei dieser Temperatur aromatische Amine bereits stark flüchtig waren.

Den öligen Rückstand (3.07 g) löste man in 50 ccm n methanolischer KOH und kochte unter Stickstoffatmosphäre bei 110° (Ölbadtemp.) 6 Stdn. unter Rückfluß. Nach Verdünnen mit 100 ccm Wasser ließen sich die basischen und neutralen Produkte in Äther einschütteln. Abdampfen des Äthers und anschließende Destillation brachte zwei Fraktionen bei 80-125° (Badtemp.)/10 Torr und bei 140-160° (Badtemp.)/10⁻³ Torr. Der hochsiedende Anteil gab 0.519 g (9 %) kristallisiertes N-Methyl-p-toluolsulfanilid (III, R=H) mit Schmp. 91.5-93° (94-95° Lit. 47) nach Umlösen aus Cyclohexan. Mit einer authent. Probe aus N-Methylanilin und Tosylchlorid war sein IR-Spektrum identisch. Der Mischschmp. zeigte keine Depression.

In der niedrig-siedenden Fraktion (0.439 g) konnten neben einer nicht näher untersuchten Base 0.085 g (4 %) N-Methylanilin gaschromatographisch erkannt werden. Präparativ wurde das sec. Amin als N-Methylacetanilid identifiziert. N.N-Dimethylanilin konnte hier nicht gefunden werden.

Schwaches Ansäuern der wäßr. KOH-Mutterlauge mit konz. Salzsäure und Zugabe von Soda brachten durch erneute Ätherextraktion die Aminophenol-Fraktion. Nach Verdampfen des Äthers destillierten bei 76-95° (Badtemp.)/10 Torr 0.684 g (25 %) N.N-Dimethyl-o-aminophenol über, welches alsbald erstarrte und bei 40-43° (44-45° Lit. 5) schmolz. Bis 170° (Badtemp.)/10 Torr erhielt man noch 0.044 g (1.6 %) öliges Phenolprodukt.

Zwei Parallelversuche im gleichen mMol-Maßstab gaben folgende Resultate, wobei im ersteren auf eine destillative Auftrennung der Aminophenole verzichtet wurde.

Ansatz	N.N-Dimethyl-aminophenol	Sdp.	N-Methylsulf-anilid (III, R=H)	N-Methyl-anilin
1.	0.612 g (22 %)	78-170 ⁰	0.574 g (10 %)	5.4 %
2.	0.532 g (19 %)	75-85 ⁰	0.615 g (11 %)	4.5 %
	0.082 g (3 %)	85-170 ⁰		

In einem Versuch ohne nachfolgende Methanolyse isolierte man 8 % N.N-Dimethyl-anilin.

Für die dünn-schichtchromatographische Untersuchung der Aminophenole diene Kieselgel als stationäre Phase und Benzol/Methanol 99:1 als Fließmittel. Die Rf-Werte der reinen Vergleichspräparate betragen:

N.N-Dimethyl-o-aminophenol Rf 0.78 $\pm$ 0.80

N.N-Dimethyl-p-aminophenol Rf 0.13 $\pm$ 0.17

Entwickelt wurde mit 0.5proz. methanolischer FeCl₃-Lösung. Die o-Verbindung färbte sich dabei rosa, die reine p-Verbindung hellbraun. Das Chromatogramm des Produktgemisches zeigte bei beiden Rf-Werten deutliche Flecke. Während die Färbung der o-Verbindung mit der authent. identisch war, ergab die Substanz im Rf-Gebiet der p-Verbindung eine tiefe Violettfärbung. Wie bei F.BAYERLEIN (5) wird damit die Anwesenheit von N.N-Dimethyl-p-aminophenol unwahrscheinlich.

2. N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxyd-hydrochlorid

10 mMol Hydrochlorid wurden mit 10 mMol p-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ccm Pyridin 38 Stdn. bei 25°C umgesetzt. Beim Verdünnen der Reaktionslösung wurde der Sulfonsäureester kristallin erhalten: 1.04 g (33 %) 2-Dimethylamino-5-chlorphenyl-p-toluolsulfonat (II, R=Cl). Aus Äthanol kristallisierten farblose, seidig glänzende Nadeln mit Schmp. 72-73⁰. Das bei 129-131⁰ schmelzende Pikrat wurde aus Äthanol in Form gelber Blättchen erhalten.

(WK 6) 3.067 mg Substanz, 6.237 mg CO₂, 1.310 mg H₂O;
4.088 mg Substanz, 0.141 ccm N₂ bei 26⁰ und 728 Torr.

C₁₅H₁₆ClNO₃S Ber. C 55.30 H 4.95 N 4.29
(325.8) Gef. C 55.50 H 4.78 N 3.86

Der Sulfonsäureester zeigte mit einem authent. Präparat, aus 2-Dimethylamino-5-chlorphenol und Tosylchlorid erhalten, im Mischschmp. keine Depression. Die IR-Spektren beider Verbindungen waren identisch.

3. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxid-hydrochlorid

Der im 10 mMol-Maßstab gleichartig wie oben durchgeführte Versuch erbrachte 1.13 g (37 %) 2-Dimethylamino-5-methylphenyl-p-toluolsulfonat (II, R=CH₃). Aus abs. Äthanol erhielt man den Ester in seidig glänzenden, farblosen Nadeln mit Schmp. 93-94°. Pikrat: Aus Äthanol gelbe Nadeln mit Schmp. 141-142.5°C.

(WK 5) 3.572 mg Substanz, 8.232 mg CO₂, und 1.964 mg H₂O;
 3.784 mg Substanz, 0.151 mg N₂ bei 26°C und 728 Torr.

C ₁₆ H ₁₆ NO ₃ S	Ber.	C	62.93	H	6.27	N	4.59
(305.4)	Gef.	C	62.89	H	6.15	N	4.46

1.0 g II, R=CH₃ wurden in 25 ccm 5proz. methanolischer NaOH 6½ Stdn. in der Siedehitze verseift. Die Aufarbeitung lieferte 336 mg (68 %) 2-Dimethylamino-5-methyl-phenol. Nach Destillation (Sdp. 110-120° (Badtemp.)/25 Torr) und Um-lösen aus Petroläther (Sdp. 60-70°) lag der Schmp. bei 75-76° (Lit. 5).

Über die Variation der Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von 1.87 g (10 mMol) N.N-Dimethyl-p-toluidinoxid mit Tosylchlorid unterrichtet folgende Tabelle.

Versuch	Tosylchlorid g (mMol)	Temp. °C	Rk.zeit Stdn.	II, R=CH ₃ Rohprodukt g (%)
1	1.90 (10)	25	2-3	1.13 (37)
2	2.85 (15)	25	2-3	1.37 (45)
3	2.85 (15)	25	24	1.40 (46) 1.35 (44)
4	2.85 (15)	55-60	6	1.42 (46)
5	2.85 (15)	1.) 0 2.) 25	4 48	1.36 (45)

III. Arylaminoxide und SO₃-Dioxan

1. N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid

Einer Suspension von 14 mMol SO₃-Dioxan in 25 ccm abs. Äther wurden 1.70 g (10 mMol) des Aminoxydhydrochlorids anteilweise zugesetzt. Nach 24 Stdn. Reak-tionszeit brachte die der Vorschrift von W.HEYDKAMP entsprechende Aufarbei-tung 1.50 g (60 %) K-Salz des 2-Dimethylaminophenyl-schwefelsäureesters. Aus 96proz. Äthanol erhielt man farblose verfilzte Nadeln mit Schmp. 226° u. Zers.

2. N,N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 3.76 g (20 mMol) Aminoxyd-hydrochlorid in 50 ccm gereinigtem abs. Dioxan (56) wurden 24-25 mMol SO₃-Dioxan gegeben. Unter Temperaturanstieg auf 37° bildete sich sofort ein grünlichgelbes Öl, welches bei fortgesetztem Rühren im Verlauf einer Stunde zu einer farblosen kristallinen Masse erstarrte. Nach weiteren 2-3 Stdn. wurde das Lösungsmittel bei 12 Torr abgedampft. Den Rückstand löste man in 40 ccm Wasser und erhitzte die saure Lösung etwa 1 Stde. unter Stickstoffatmosphäre zum gelinden Sieden. Der erkalteten, fast farblosen Lösung ließen sich durch 24stündige Ätherperforation die neutralen Anteile vollständig entziehen. Das aus der Ätherphase größtenteils auskristallisierte Chinol-Dimere V wurde abfiltriert (1.19 g). Einengen des roten Filtrates erhöhte die Gesamtausbeute an kristallinem V auf 1.34 g (54 %) mit Rohschmp. 195-198°. Destillation des Ätherrückstandes ergab kein definiertes Produkt.

Die wäßrig-saure Phase wurde mit Soda versetzt und 4mal mit je 30 ccm Äther extrahiert. Die Destillation des Ätherrückstandes lieferte unter 12 Torr bei 93-94° (Badtemp.) 0.538 g (19 %) 2-Dimethylamino-3-kresol (IV); n_D^{20} 1.5271. Mit authent. IV (S. 43) - n_D^{20} 1.5271 - war sein IR-Spektrum gleich. Bis 180° (Badtemp.)/12 Torr erhielt man weitere 0.174 g (6 %) eines schwach gelben Öles. Das Produkt zeigte mit methanolischer FeCl₃-Lösung Violettfröbung und enthielt laut IR-Spektrum noch erhebliche Anteile an IV. Der Gehalt an eventuell vorhandenem 4-Dimethylamino-3-kresol müßte demnach sehr gering sein.

Die Ergebnisse mehrerer gleichartiger Ansätze gehen aus folgender Tabelle hervor. In Versuch 2 und 3 gewann man V durch Kristallisation aus der erkalteten, wäßr. Hydrolyselösung. Das Aminophenol IV wurde in den Versuchen 2 und 4 aus der soda-alkalischen wäßrigen Phase durch Wasserdampfdestillation und anschließende Ätherextraktion des Destillates erhalten.

Versuch	V g (%)	IV g (%)	Sdp.
1	1.24 (50)	0.873 (29)	100-120°/12 Torr
2	1.08 (44)	0.728 (24)	100-120°/12 Torr
3	1.13 (46)	0.774 (26)	100-120°/12 Torr
4	-	0.810 (27)	100-125°/11 Torr

Bei der Gaschromatographie zeigte das aus Versuch 4 gewonnene Aminophenol IV auf einer 6m Carbowaxsäule bei 214° und 2.5 atü mit H₂ als Trägergas eine Reten-

tionszeit von $33\frac{1}{4}$ Min. Beiprodukte lagen unter 2%.

Unter denselben Bedingungen betrug die Retentionszeit von authent. 2-Dimethylamino-3-kresol $33\frac{1}{4}$ Min.

574 mg (3.9 mMol) des Aminokresols aus der Umlagerung ergaben mit 660 mg (4.7 mMol) Benzoylchlorid in Pyridin bei Raumtemp. nach 5 Stdn. 801 mg (83%) öliges Benzoylierungsprodukt; Sdp. 130-140° (Badtemp.)/0.05 Torr. Beim Verdampfen des Lösungsmittels einer ätherischen Lösung des Esters erstarrte dieser zu einem farblosen, wachsartigen Material. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol/Wasser brachte farblose Nadeln mit Schmp. 48-50°.

(WK 10) 3.988 mg Substanz, 11.071 mg CO₂ und 2.442 mg H₂O;
 3.869 mg Substanz, 0.200 ccm N₂ bei 23° und 722 Torr.

C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	Ber.	C	75.28	H	6.71	N	5.49
(255.3)	Gef.	C	75.76	H	6.85	N	5.66

Mischschmp. mit authent. O-Benzoyl-2-dimethylamino-3-kresol zeigte keine Depression. IR-Spektren beider Benzoylverbindungen waren identisch.

Der Tricyclus V ließ sich gut aus Wasser oder n-Butanol umlösen zu groben, würfelförmigen Kristallen mit Schmp. 198.5-200°. Auch durch Vakuum-Sublimation bei 120-130°/0.001 Torr konnte man die Verbindung reinigen.

(WK 9) 3.474 mg Substanz, 8.593 mg CO₂ und 2.000 mg H₂O.

C ₇ H ₈ O ₂	Ber.	C	67.73	H	6.50
(124.1)	Gef.	C	67.50	H	6.44

Die Verbindung war N-frei. Die Molekulargewichtsbestimmung nach RAST zeigte mit dem Wert 260 (Ber.: 248) die Bruttoformel (C₇H₈O₂)₂ an.

Die Identität mit dem von W.METLESICS und F.WESSELY (15) beschriebenen Produkt geht aus folgender Tabelle hervor:

	Literaturangaben	Eigene Befunde
Schmp.:	198-200° nach Vakuum-Sublimation	198.5-200° nach Vakuum-Sublimation
IR-Spektrum	1729/cm (s)	1720/cm (s)
	1677/cm (s)	1675/cm (s)
	1635/cm (w)	1630/cm (w)

Bestimmung von abspaltbarem Dimethylamin

1.88 g (10 mMol) N,N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid wurden wie oben mit 14 mMol SO_3 -Dioxan umgesetzt. Das Reaktionsprodukt befreite man vom Lösungsmittel und nahm es mit Wasser unter Eiskühlung auf. Mit NaOH wurde stark alkalisch gemacht. Durch kräftiges Kochen ließ sich das abgespaltene Alkylamin in vorgelegte Salzsäure übertreiben. Beim Eindampfen der salzsauren Lösung blieben 0.491 g (60 %) Dimethylaminhydrochlorid zurück. Schmp. 165-167° (171° Lit. 57). 108 mg des Hydrochlorids ergaben nach SCHOTTEN-BAUMANN 174 mg (88 %) N,N-Dimethylbenzamid. Sdp. 137-142° (Badtemp.)/12 Torr; Schmp. 39-42° (43° Lit. 58).

Versuch zur Isolierung des Immoniumbetains VI

3.76 g (20 mMol) des N-Oxid-hydrochlorids wurden unter denselben Bedingungen wie oben umgelagert. Durch Filtrieren des kristallinen Primärproduktes in einer geschlossenen Frittenapparatur unter Feuchtigkeitsabschluß und mehrmaliges Auswaschen mit abs. Dioxan erhielt man 4.27 g an farblosem, pulvrigen, schwach hygroskopischem Material. Schmp. 152-154° u. Zers.. Die Substanz löste sich nicht in Chloroform, Acetonitril, Dimethylformamid, Nitrobenzol und Pyridin. Nach dem Auskochen des Gemisches mit reinem Acetonitril stieg der Schmp. des Rückstandes auf 182-186° u. Zers. an. Analysenrein konnte die Verbindung nicht erhalten werden.

Bei der Behandlung mit Alkali spaltete das Material Dimethylamin ab. Das IR-Spektrum des KBr-Preßlings ließ Immoniumbanden bei 1620/cm und 1670/cm erkennen.

3. N,N-Dimethyl-o-chloranilinoxid-hydrochlorid

Die Umsetzung von 4.169 g (20 mMol), in einem zweiten Versuch 6.35 g (31 mMol), mit 25 bzw. 35 mMol SO_3 -Dioxan in Dioxan führte unter Rotfärbung, Farbvertiefung nach Violett und anschließender Entfärbung zu einem grünlichgelben Öl, welches auch nach mehrtägigem Aufbewahren nicht kristallisierte. Ohne Außenkühlung stieg die Reaktionstemp. auf 55° an. Das Lösungsmittel wurde nach einer Reaktionsdauer von 3 Std. bei 12 Torr verdampft und der Rückstand in verd. Salzsäure bei 100° hydrolysiert. Trotz Stickstoff-Atmosphäre trat Verfärbung nach tiefrot ein. Das Hydrolysat wurde mit Soda alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Ätherextraktion des Destillates brachte als einziges Produkt 1.87 g (55 %) bzw. 3.34 g (65 %) 2-Dimethylamino-3-chlorphenol (VII) mit

Sdp. 90-110° (Badtemp.)/10 Torr und Brechungsindex von n_D^{20} 1.5427 bzw. 1.5429. Aus der tief dunkel gefärbten Mutterlauge der Wasserdampfdestillation konnte keine definierte Verbindung mehr isoliert werden.

(WK 30) 3.850 mg Substanz, 7.929 mg CO₂ und 2.080 mg H₂O.

C ₈ H ₁₀ ClNO	Ber.	C	55.99	H	5.87
(171.6)	Gef.	C	56.20	H	6.04

Im Gaschromatogramm auf 6m Carbowasssäule bei 218° und 2.5 at mit H₂ als Trägergas betrug die Retentionszeit der einheitlichen Substanz 29 Min. 36 Sek. Arbeitete man das Reaktionsprodukt nicht über saure Hydrolyse auf, sondern versetzte den öligen Rückstand unter Kühlung mit gesättigter KHCO₃-Lösung, so erhielt man aus einem 20-mMol-Ansatz neben 908 mg (20 %) VII durch Ätherextraktion 1.45 g (25 %) K-Salz des 2-Dimethylamino-3-chlorphenyl-schwefelsäureesters durch häufige n-Butanol-Extraktion. 1.83 g des Kaliumsalzes lieferte nach einstdg. Hydrolyse mit 30 ccm konz. Salzsäure bei 75-80° 0.795 g (73 %) VII.

IV. Arylaminoxyde und SO₂

1. N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid

Entsprechend der von W.HEYDKAMP (6) gegebenen Vorschrift wurden 3.47 g (20 mMol) Hydrochlorid in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung in einem Eisbad auf 0° abgekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren während 7 Stdn. SO₂ eingeleitet. Anschließend bewahrte man das Reaktionsgemisch 15 Stdn. bei Raumtemp. auf. Nach Zugabe von 20 mMol 2n H₂SO₄ ließ sich überschüssiges SO₂ unter 12 Torr entfernen. Die zurückbleibende Lösung wurde mit 14 g (45 mMol) Ba(OH)₂·8 H₂O alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen.

Dem Destillat (500 ccm) entzog man durch 4malige Behandlung mit je 40 ccm Äther die Aminfraktion. Destillation des Ätherrückstandes unter 12 Torr ergab bei 90-100° (Badtemp.) 0.573 g einer farblosen Flüssigkeit. Neben 0.516 g (21 %) N.N-Dimethylanilin konnten bei der Gaschromatographie dieses Produktes auf einer 2m-Didecylphthalat-Säule bei 154° und 1 at 0.057 g (3 %) N-Methylanilin erkannt und durch Testsubstanz identifiziert werden. Das zur Herstellung von N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid verwendete N.N-Dimethylanilin erwies sich als frei von Monomethylverbindung.

Die Baryt-Mutterlauge der Wasserdampfdestillation wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert, der Sulfat-/ Carbonatniederschlag heiß abfiltriert und mit Wasser

ausgekocht. In dem auf 100 ccm eingeeengten Filtrat erhielt man die freien Sulfonsäuren aus ihren Ba-Salzen durch tropfenweise Behandlung mit 2n H_2SO_4 im Zentrifugenglas, bis keine Trübung der klaren, überstehenden Lösung mehr wahrzunehmen war. Eindampfen der filtrierten Lösung unter 12 Torr und Trocknen des Rückstandes bei 100° unter Normaldruck brachten 2.74 g (69 %) bzw. in einem zweiten Versuch 2.93 g (74 %) N.N-Dimethylaminobenzolsulfonsäuren.

Die Trennung des Sulfonsäuregemisches in die o- und p-Verbindung erfolgte durch Kochen mit abs. Äthanol. Die Löslichkeit von N.N-Dimethylsulfanilsäure in siedendem abs. Äthanol betrug 0.0795 g/100 ccm; die von N.N-Dimethylorthanilsäure in abs. Äthanol bei 15° 0.193 g/100 ccm. In der Siedehitze löst sich die o-Verbindung sehr gut.

Ein aliquoter Anteil (2.173 g) des Isomerengemisches aus dem zweiten Versuch wurde mit 50 ccm abs. Äthanol in der Siedehitze behandelt. Die IR-spektroskopische und papierchromatographische Untersuchung ergab, daß die schwerlösliche Fraktion völlig frei von o-Verbindung war, die umgelöste noch geringe Mengen des p-Isomeren enthielt.

Unter Berücksichtigung des oben beschriebenen Löslichkeitsverhaltens der Säuren wurde bezogen auf die Gesamtmenge folgendes Trennungsergebnis erzielt:

N.N-Dimethylsulfanilsäure 0.780 g (21 %)

N.N-Dimethylorthanilsäure 2.15 g (53 %)

2. N.N-Diäthylanilinoxid-hydrat

1.83 g (10 mMol) des Aminoxyds lieferten unter den obigen Bedingungen 0.252 g (17 %) bzw. 0.261 g (17.5 %) tert. Amin mit Sdp. 110-120° (Badtemp.)/45 Torr; n_D^{10} 1.5400 bzw. 1.5403; für N.N-Diäthylanilin n_D^{22} 1.5410. Entalkylierungsprodukt wurde nicht gefunden.

Die Sulfonsäure-Bestimmung erfolgte durch Titration. Hierzu ließ man die wie unter 1. gewonnene, neutrale Ba-Salzlösung (100 ccm) einen Kationenaustauscher Lewatit S 100 passieren und titrierte in aliquoten Anteilen des Eluates (11) den Säuregehalt mit n/10 NaOH. Dieser entsprach der Sulfonsäuremenge. Beide Versuche ergaben jeweils 5.17 mMol (52 %) N.N-Diäthylaminobenzolsulfonsäuren.

In einem gleichartigen 10 mMol-Ansatz konnten gravimetrisch wie in 1. 1.34 g (55 %) Sulfonsäuren erhalten werden.

Die qualitative Trennung des Isomerengemisches gelang durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel als stationärer Phase und wassergesättigtem n-Butanol als Laufmittel:

N.N-Diäthylsulfanilsäure Rf. 0.45 ± 0.03

N.N-Diäthylorthanilsäure Rf. 0.21 ± 0.03

Die Fleckengröße beider Sulfonsäuren aus der Umlagerung war angenähert gleich.

Papierchromatographisch konnten die beiden Isomeren nicht zufriedenstellend getrennt werden.

3. N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxid-hydrochlorid

Aus 4.08 g (20 mMol) Aminoxyd-hydrochlorid erhielt man bei obiger Arbeitsweise

Gesamtamin	1.13 g
N.N-Dimethyl-p-chloranilin	28-30 %
N-Methyl-p-chloranilin	7-8 %
2-Dimethylamino-	
5-Chlor-benzolsulfonsäure (IX)	2.80 g (60 %)

Ein in Spuren entstandenes Phenol ließ sich nur durch FeCl_3 -Reaktion belegen.

Die Bestimmung an Entalkylierungsprodukt im Rohamin (Sdp. $110-120^\circ$ Badtemp./10 Torr; Schmp. $25-29^\circ$; für N.N-Dimethyl-p-chloranilin Schmp. $35-36^\circ$ Lit. 6) erfolgte durch vergleichende IR-Messung der Intensität der N-H-Schwingung bei 3400 cm^{-1} in CCl_4 als Lösungsmittel (vgl. unter IV, 7).

Die Sulfonsäure IX wurde aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt farblose, derbe Spieße mit Schmp. $259-261^\circ$ u. Zers.

(WK 20) 4.715 mg Substanz, 7.020 mg CO_2 und 1.820 mg H_2O ;
3.208 mg Substanz, 0.188 ccm N_2 bei 26° und 713 Torr.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$	Ber.	C	40.76	H	4.28	N	5.94
(235.7)	Gef.	C	40.64	H	4.32	N	6.27

Katalytische Hydrierung der Sulfonsäure IX

1.50 g (6.3 mMol) wurden mit 15 mMol n NaOH versetzt und in Gegenwart von RANEY-Nickel 16 Stdn. hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator ließ man die alkalische Lösung einen Kationenaustauscher Lewatit S 100 passieren. Eindampfen des Eluats ergab 1.15 g (90 %) N.N-Dimethyl-orthanilsäure, welche in ihrem IR-Spektrum mit der authent. Verbindung identisch war.

4. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxid-hydrochlorid

3.76 g (20 mMol) Aminoxyd-hydrochlorid wurden wie oben mit SO_2 umgesetzt. Das Wasserdampfdestillat der analogen Aufarbeitung versetzte man mit KOH und trennte die Aminfraktion mit Äther ab. Nach schwachem Ansäuern der wäßrig-alkalischen Lösung und Zugabe von Soda ließ sich freigesetztes Aminophenol in Äther einschütteln. Die Destillation des Ätherrückstandes bei 80-90° (Badtemp.) unter 12 Torr gab 0.040 g (2%) bzw. 0.064 g (1.5%) eines öligen Produktes. Violett-Färbung mit methanolischer FeCl_3 -Lösung zeigte Dimethylaminophenol an.

Die vom Äther befreite Aminfraktion destillierte bei 85-90° (Badtemp.) unter 12 Torr und brachte 0.779 g (28%) bzw. 0.772 g (27%) N.N-Dimethyl-p-toluidin mit n_D^{20} 1.5454 bzw. 1.5453 (1.5460 Lit. 60). IR-spektroskopisch war kein sec. Amin erkennbar. Eine gaschromatographische Untersuchung unterblieb.

Die Bestimmung der Ausbeute an Sulfonsäure erfolgte wie unter 2. durch Titration. Da hier jedoch Aminoxydhydrochlorid eingesetzt wurde, entsprach der Sulfonsäuregehalt der Differenz aus Gesamtsäure und potentiometrisch ermittelter Chlorid-Menge. Man erhielt zweimal je 50% Sulfonsäure.

In einem entsprechenden 20 mMol-Ansatz isolierte man nach S. 52 1.90 g (45%) 2-Dimethylamino-5-methyl-benzolsulfonsäure, welche aus abs. Äthanol in farblosen Nadeln kristallisierte und bei 242-244° u. Zers. schmolz.

(WK 19) 4.784 mg Substanz, 8.810 mg CO_2 und 2.640 mg H_2O ;
3.159 mg Substanz, 0.189 ccm N_2 bei 25° und 719 Torr.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$	Ber.	C	50.22	H	6.09	N	6.50
(215.3)	Gef.	C	50.25	H	6.18	N	6.48

Im Dünnschichtchromatogramm war die Sulfonsäure mit $R_f = 0.27 \pm 0.03$ auf Kieselgel mit wassergesättigtem n-Butanol als Laufmittel einheitlich. Entwickelt wurde mit Joddampf.

5. N.N-Dimethyl-o-chloranilinoxid-hydrochlorid

2.08 g (10 mMol) des Hydrochlorids ergaben unter denselben Bedingungen wie bei 1. 1.01 g eines farblosen, flüssigen Amingemisches mit Sdp. 120-130° (Badtemp.) unter 12 Torr; n_D^{20} 1.5529, für N.N-Dimethyl-o-chloranilin n_D^{20} 1.5528 (60). Negative FeCl_3 -Reaktion zeigte Abwesenheit von Phenolen. Eine schwache NH-Bande im IR-Spektrum bei 3400/cm ließ sec. Amin vermuten. Quantitativ folgte sein Gehalt aus dem Gaschromatogramm auf einer 2m-Didecylphthalat Säule bei

154°C und 1 at. Das Gemisch enthielt 0.926 g (60 %) N.N-Dimethyl-o-chloranilin (Retentionszeit 32 Min. 54 Sek.) und 0.084 g (6 %) N-Methyl-o-chloranilin (Retentionszeit 43 Min. 24 Sek.).

Die weitere Aufarbeitung nach 1. brachte 0.350 g (15 %) 4-Dimethylamino-3-chlorbenzolsulfonsäure (XI). Sie kristallisierte aus Äthanol/Wasser in Form farbloser Nadeln mit $\frac{1}{2}$ Mol Wasser. Schmp. 222.5-224.5° u. Zers.

(WK 8) 4.151 mg Substanz, 5.989 mg CO₂ und 1.717 mg H₂O;
4.325 mg Substanz, 0.215 ccm N₂ bei 25° und 726 Torr.

C ₈ H ₁₀ ClNO ₃ S	$\frac{1}{2}$ H ₂ O	Ber.	C	39.27	H	4.53	N	5.72
(244.7)		Gef.	C	39.37	H	4.63	N	5.44

Dünnschichtchromatographisch war die Sulfonsäure unter den nämlichen Bedingungen wie bei 4. mit einem R_f-Wert von 0.36 einheitlich.

Parallelansätze lieferten folgende Resultate, wobei in den beiden letzten Versuchen die Sulfonsäure wie in 4. durch Titration ermittelt wurde.

N-Oxyd HCl g (mMol)	Gesamtamin g	tert. Amin g (%)	sec. Amin g (%)	Sulfonsäure (XI)	
				grav. g (%)	titr. (%)
8.16 (39)	3.21	2.94 (49)	0.268 (5)	1.30 (14)	
2.08 (10)	1.04	0.953 (61)	0.087 (6)	-	-
2.08 (10)	1.02	0.935 (60)	0.085 (6)		14
2.08 (10)	0.995	0.912 (59)	0.083 (6)		14.5

Katalytische Hydrierung der Sulfonsäure XI

300 mg (1.2 mMol) wurden in 30 ccm 0.1n NaOH über RANEY-Nickel hydriert. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Hydrierung von Sulfonsäure IX. 225 mg (84 %) N.N-Dimethylsulfanilsäurehydrat ließen sich isolieren. Das IR-Spektrum stimmte mit authent. Material überein und zeigte keine Banden des o-Isomeren.

6. N.N-Dimethyl-o-toluidinoxid-hydrochlorid

Die SO₂-Behandlung von 1.88 g (10 mMol) dieses N-Oxyds führte zu folgenden Ergebnissen:

Gesamtamin g	tert. Amin g (%)	sec. Amin g (%)	Sulfonsäure	
			grav. g (%)	titr. %
0.54	0.516 (38)	0.024 (2)	0.520 (24)	-
0.59	0.564 (42)	0.026 (2)	0.545 (25)	-
0.57	0.545 (40)	0.025 (2)	-	-
0.536	0.512 (38)	0.024 (2)	-	33
0.551	0.527 (39)	0.024 (2)	-	33

Die Aminfraktionen zeigten einen Siedebereich von 115-120° (Badtemp.)/53 Torr und einen Brechungsindex von n_D^{20} 1.5240, 1.5249 und 1.5250. Für N.N-Dimethyl-o-toluidin war ein Wert von n_D^{20} 1.5255 (60) angegeben. Erst die gaschromatographische Untersuchung der Aminfraktion ließ ein Beiprodukt neben dem tert. Amin erkennen. Da die $FeCl_3$ -Reaktion negativ war, handelte es sich vermutlich um sec. Amin. Unter denselben Bedingungen wie unter 5. betrugen die Retentionszeiten für N.N-Dimethyl-o-toluidin 14 Min. 18 Sek. und für das Nebenprodukt 34 Min. 24 Sek.

Die 4-Dimethylamino-3-methyl-benzolsulfonsäure (XII) kristallisierte aus 80proz. Äthanol in farblosen Nadeln mit Schmp. 237.5-241° u. Zers. Wie alle p-Dialkyl-amino-benzolsulfonsäuren enthielt Sulfonsäure XII im Gegensatz zu den o-Isomeren Kristallwasser.

Eine bei 100°/12 Torr getrocknete Probe wurde nach Feuchtigkeitsaufnahme bis zur Gewichtskonstanz analysiert.

(WK 7) 3.832 mg Substanz, 6.542 mg CO_2 und 2.204 mg H_2O ;
 3.224 mg Substanz, 0.191 ccm N_2 bei 26° und 726 Torr.

$C_9H_{13}NO_3S \cdot H_2O$	Ber.	C	46.34	H	6.48	N	6.01
(233.3)	Gef.	C	46.59	H	6.44	N	6.46

Eine weitere Analyse unter Feuchtigkeitsausschluß zeigte nach 48 Stdn. Trocknen bei 120-130°/12 Torr folgende Werte:

(WK 7) 4.859 mg Substanz 8.696 mg CO_2 und 2.711 mg H_2O
 $C_9H_{13}NO_3S$ Ber. C 50.22 H 6.09
 (215.3) Gef. C 48.84 H 6.24

Diese Daten entsprechen einem Wasserverlust von etwa 65 %.

7. Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion von N.N-Dimethyl-p-chloranilinoxyd mit SO₂

Neben der unter 3. beschriebenen Umsetzung in Wasser wurden Eisessig, Pyridin, Dimethylformamid (DMF) und Chloroform als Lösungsmittel verwendet. In den beiden ersten Solvenzien kam das Aminoxyd-hydrochlorid, in den beiden letzten das freie N-Oxyd zur Reaktion. Die freie Base erhielt man nach der Vorschrift von F.BAYERLEIN (5).

Soweit wie möglich wurden die Reaktionsbedingungen von S.51 eingehalten. Bei der Reaktion in Eisessig konnte zunächst nur oberhalb des Erstarrungspunktes bei 16° gearbeitet werden. Mit zunehmendem SO₂-Gehalt ließ sich die Temperatur nach etwa ½ Stde. auf 0° senken. Bei der Umsetzung in Pyridin war es wegen der ungewöhnlich starken Absorption des SO₂ und des dadurch bedingten Zurücksteigens der Lösung nicht möglich, die Lewissäure in das Solvens einzuleiten. SO₂ wurde auf die Pyridinlösung geleitet und dabei vollkommen absorbiert.

Nach dem Verdampfen des org. Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstandes wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Wie unter 4. erläutert, trennte man die Phenolanteile von der Aminfraktion.

Aus den Umsetzungen in Eisessig und Chloroform wurde das Ausmaß der Entalkylierung präparativ bestimmt. Das Amingemisch behandelte man mit Essigsäureanhydrid und trennte durch Ätherextraktion der sauren, wäßr. Lösung N-Methyl-acet-p-chloranilid vom tert. Amin ab. Schmp. des Anilids nach Um-lösen aus Cyclohexan: 90-92.5° (92° Lit. 61).

Die Bestimmung des N-Methyl-p-chloranilins in den übrigen Ansätzen (einschl. der Reaktion in Wasser, wie dort schon erwähnt) erfolgte IR-spektroskopisch. Bei möglichst gleicher Konzentration (70.3-71.4 mg/2 ml CCl₄) ließ das Amin-gemisch in allen Fällen in der Fixküvette bei 3400/cm annähernd gleiche Extink-tion der NH-Schwingung erkennen, so daß aus den präparativ untersuchten Amin-fraktionen auf die anderen geschlossen werden konnte.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis:

N-Oxyd HCl g (mMol)	Solvens	Gesamt- amin g	tert. Amin g (%)	sec. Amin g (%)	Phenol g (%)	Sulfon- säure g (%)
4.08 (20)	Eisessig	2.72	2.24 (72)	x) 0.565 (15)	0.130 (4)	0.18 (4)
4.08 (20)	Pyridin	2.60	(65.5-69)	(14.5-18)	0.02 (0.5)	0.30 (6)
4.50 (22)	DMF	2.69	(63.5-66)	(14-17)	0.336 (9)	0.19 (4)
4.50 (22)	CHCl ₃	2.25	1.77 (53)	x) 0.570 (14)	0.056 (1.5)	1.32 (26)

x) Die g-Angaben beziehen sich auf acetyliertes sec.Amin. Die %-Grenzen des IR-spektroskopisch bestimmten sec. Amin aus Pyridin und DMF-Ansätzen ergaben sich aus den präparativ ermittelten Werten.

8. Kreuzversuch: N.N-Diäthylanilinoxid, N.N-Dimethylanilin und SO₂

a) Zu einer Lösung von 3.66 g (20 mMol) N.N-Diäthylanilinoxid-hydrat wurden 2.45 g (20 mMol) N.N-Dimethylanilin gegeben. Unter guter Rührung erfolgte bei 0° die Umsetzung mit SO₂. Die entsprechende Aufarbeitung wie unter 1. ergab 2.93 g Amin mit Sdp. 85-100° (Badtemp.)/12 Torr. Die Trennung des Amingemisches ließ sich bequem auf einer 2m-Didecylphthalat-Säule bei 154° und 1 at vornehmen. Die zu erwartenden Amine zeigten im Test folgende Retentionszeiten: N.N-Dimethylanilin 19 Min. 15 Sek., N-Methylanilin 21 Min. 57 Sek., N-Äthylanilin 29 Min. 15 Sek. und N.N-Diäthylanilin 37 Min. 12 Sek. Die beiden sec. Amine waren abwesend. Da das Flächenverhältnis N.N-Dimethylanilin/N.N-Diäthylanilin (3.84) in einem quantitativen Vergleichsversuch dem Molverhältnis (3.85) nahezu gleich war, wurde auf eine Korrektur verzichtet. Das Amingemisch bestand aus 2.23 g (91 %) N.N-Dimethylanilin und 0.700 g (24 %) N.N-Diäthylanilin.

An Sulfonsäuregemisch erhielt man 3.43 g festes Rohprodukt. Da der Gehalt an Kristallwasser unbekannt war, lag die Ausbeute entsprechend 0-1 Mol Wasser zwischen 65 und 70 %. Das IR-Spektrum setzte sich aus den Banden von N.N-Diäthylorthanilsäure und N.N-Diäthylsulfanilsäure zusammen.

Das Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel mit wassergesättigtem n-Butanol als Laufmittel zeigte nach der Entwicklung mit Joddampf Flecke bei R_f = 0.21 und 0.45 entsprechend N.N-Diäthylorthanil- und N.N-Diäthylsulfanilsäure (vgl. IV, 2). In dem R_f-Gebiet von 0.35 ± 0.03 für authent. N.N-Dimethylorthanil- und N.N-Dimethylsulfanilsäure konnte keine Substanz erkannt werden.

b) 4.91 g (40 mMol) N.N-Dimethylanilin löste man in 50 ccm Wasser durch Einleiten von SO₂. Unter Eiskühlung und weiterem Durchströmen von SO₂ wurde sodann eine Lösung von 3.66 g (20 mMol) N.N-Diäthylanilinoxid-hydrat zugetropft. Nach gleichartiger Aufarbeitung wie oben isolierte man 5.32 g Amin. Die wie in a) durchgeführte gaschromatographische Untersuchung ergab 4.92 g (94 %) N.N-Dimethylanilin, und 0.688 g (23 %) N.N-Diäthylanilin und 0.012 (0.6 %) N-Methylanilin. N-Äthylanilin war abwesend.

Die weitere Aufarbeitung brachte 3.04 g (60-64 %, vgl. a) rohes Sulfonsäuregemisch. Dünnschichtchromatographisch wurde auch hier keine N.N-Dimethylaminobenzolsulfonsäure gefunden. Setzte man dem Sulfonsäuregemisch authent. N.N-Dimethylsulfanilsäure zu, so war unter denselben Bedingungen ein Gehalt von 5 % bequem, ein solcher von 2 % gerade noch zu erkennen.

9. Umlagerung von N.N-Dimethylanilinoxid bei verschiedenen p_H -Werten

Neben der unter IV, 1 beschriebenen Umsetzung des Hydrochlorids in reinem Wasser wurden folgende Versuche durchgeführt:

a) Umlagerung in 4n H_2SO_4

3.47 g (20 mMol) des Aminoxyd-hydrochlorids wurden in 50 ccm 4n H_2SO_4 gelöst. Umsetzung mit SO_2 und Aufarbeitung entsprachen den obigen Bedingungen. Man erhielt 2.52 g (63 %) Sulfonsäuregemisch, welches sich, wie S. 52 beschrieben, durch Behandlung mit heißem abs. Äthanol in 0.526 g (14 %) N.N-Dimethylsulfanilsäure und 1.99 g (49 %) N.N-Dimethylorthanilsäure trennen ließ.

b) Umlagerung in Gegenwart von Triäthylamin

Eine Lösung von 3.47 g (20 mMol) Hydrochlorid in 50 ccm Wasser versetzte man mit 10.1 g (100 mMol) Triäthylamin. Unter Eiskühlung und Rühren ließ man solange SO_2 einwirken, bis der p_H -Wert von anfangs 10 auf 6.5 angestiegen war. Nach der üblichen Vorbehandlung wurde das Triäthylamin zusammen mit den aromatischen Basen durch Wasserdampfdestillation entfernt.

Nach der "Zentrifugenmethode" (S. 52) gewann man 1.57 g (41 %) rohes Sulfonsäuregemisch. Die Trennung gab 0.498 g (13 %) N.N-Dimethylsulfanilsäure und 1.07 g (28 %) N.N-Dimethylorthanilsäure.

c) Umsetzung mit $NaHSO_3$

3.47 g (20 mMol) N.N-Dimethylanilinoxid-hydrochlorid wurden über einen Anionenaustauscher von HCl befreit. Das Eluat engte man auf 50 ccm ein und gab unter Eiskühlung und Rühren 6.25 g (60 mMol) $NaHSO_3$ zu. Die weiteren Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen entsprachen der Vorschrift S.51. Zur Gewinnung der freien Sulfonsäuren diente zunächst das Zutropfen von 2n H_2SO_4 im Zentrifugenglas, um Ba^{+2} -Ionen zu entfernen. Die Na^{+} -Ionen wurden anschließend beim Passieren eines Kationenaustauschers (Lewatit S 100) zurückgehalten. Man isolierte 1.25 g (33 %) N.N-Dimethylaminobenzolsulfonsäuren. Die Behandlung mit heißem abs. Äthanol lieferte 0.421 g (11 %) p-Verbindung und 0.830 g (22 %) o-Verbindung.

V. Aminoxyde und Acetylendicarbonsäure-dimethylester

1. Trimethylaminoxyd

Zu einer Lösung von 1.37 g (18.3 mMol) bzw. 0.874 g (11.6 mMol) wasserfreiem Trimethylaminoxyd in 30 ccm trockenem, alkoholfreiem Chloroform tropfte man langsam unter Rühren und guter Eiskühlung eine Lösung von 2.70 g (19 mMol) bzw. 1.54 g (10.8 mMol) ADME in 15 ccm desselben Solvens. Die anfangs gelbe Reaktionslösung war gegen Ende grün gefärbt. Den ersteren Ansatz arbeitete man nach beendeter Zutropfen des Esters sofort auf (Reaktionszeit etwa 10 Min.); der letztere blieb zuvor 15 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und bei 10^{-3} Torr die zwischen 110-140° (Badtemp.) flüchtigen Anteile des Rückstandes abdestilliert. Aus 1.40 g (41 %) bzw. 0.798 g (39 %) öligen Rohprodukts erhielt man 0.890 g (26 %) bzw. 0.656 g (32 %) kristallinen 1-Dimethylamino-äthylen-1.2-dicarbonsäuredimethylester (XIII). Nach mehrmaligem Umlösen aus Cyclohexan lag der Schmp. bei 81-82.5°.

(WK 14) 3.373 mg Substanz, 6.385 mg CO₂ und 2.160 mg H₂O;
 3.422 mg Substanz, 0.226 ccm N₂ bei 24° und 719 Torr.

C ₈ H ₁₃ NO ₄	Ber.	C	51.33	H	7.00	N	7.48
(187.2)	Gef.	C	51.66	H	7.16	N	7.18

Die Spaltung des Enamins in saurer 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung führte zu einem Hydrazon, welches im IR-Spektrum mit dem Hydrazon identisch war, das in gleicher Weise aus dem von K.HERBIG bereiteten α -(N-Methylanilino)-maleinsäure-dimethylester entstand (24).

2. N,N-Dimethylanilinoxyd

Das nach F.BAYERLEIN (5) aus 3.47 g (20 mMol) Hydrochlorid bereitete freie Aminoxyd wurde in 50 ccm Dimethylformamid (durch fraktionierte Destillation gereinigt) gelöst. Unter Eiskühlung tropfte man in 5 Min. 3.00 g (21 mMol) ADME in 15 ccm DMF zu. Der erste Tropfen bewirkte bereits Rotfärbung; mit fortschreitender Reaktion vertiefte sich die Farbe. Nach 10 Min. entfernte man bei 0.002 Torr das Lösungsmittel und arbeitete den Rückstand durch Destillation auf.

Aus dem bei 125-150° (Badtemp.)/0.002 Torr übergelassenen Öl (2.31 g) erhielt man durch fraktionierte Kristallisation aus Äther als schwerer löslichen Anteil 1-(2-Dimethylaminophenyl)-2-hydroxyäthylen-1.2-dicarbonsäure-dimethylester

(XVI) und in der leichter löslichen Fraktion (N-Methylanilino)-maleinsäure-dimethylester (XV). Nur XVI war bei der Trennung als Reinprodukt zu erhalten. XV, Schmp. 65-70°, konnte von geringen Beimengungen an XVI nicht befreit werden. Zudem war der Substanzverlust recht groß.

Die Identität von XV folgte aus dem IR-Spektrenvergleich mit authent. Material. XVI ließ sich aus Cyclohexan zu farblosen Nadeln mit Schmp. 132-133° umlösen.

(WK 12) 3.897 mg Substanz, 0.561 mg CO₂ und 2.080 mg H₂O;
 3.446 mg Substanz, 0.158 ccm N₂ bei 25° und 717 Torr.

C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	Ber.	C	60.20	H	6.14	N	5.02
(279.3)	Gef.	C	59.95	H	5.97	N	4.95

Das Verhältnis 3 : 1 von XV : XVI wurde dem NMR-Spektrum des Rohproduktes entnommen.

3. N.N-Dimethyl-p-toluidinoxyd

3.76 g (20 mMol) Hydrochlorid wurden analog der oben gegebenen Vorschrift in das freie Aminoxyd übergeführt und dieses mit 3.00 g (20 mMol) ADME umgesetzt.

Bei der HV-Destillation gingen 2.40 g öliges Rohprodukt zwischen 130-160° (Bad-temp.) unter 0.005 Torr über. Durch Tieftemperaturkristallisation erhielt man aus der Ätherlösung des gelben Destillates 0.961 g (20 %) farblosen 2-(N-Methyl-p-toluidino)-maleinsäure-dimethylester. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther bei -60° war das Produkt analysenrein. Schmp. 74-75.5°.

(WK 15) 3.771 mg Substanz, 8.827 mg CO₂ und 2.170 mg H₂O;
 3.194 mg Substanz, 0.157 ccm N₂ bei 23° und 726 Torr.

C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	Ber.	C	63.87	H	6.50	N	5.32
(263.3)	Gef.	C	63.88	H	6.44	N	5.41

VI. Acylierungen an Brückenkopf-Aminoxyden

1. Triäthylendiamin-monooxyd und Benzoylchlorid

2.09 g (16.3 mMol) nach W.HEYDKAMP (6) gewonnenen wasserfreien Aminoxyds wurden in 30 ccm trockenem, äthanolfreiem Chloroform gelöst und bei 0° mit 2.53 g (18.3 mMol) Benzoylchlorid umgesetzt. Der hierbei gebildete voluminöse, farblose Niederschlag löste sich bei Zugabe von Wasser auf.

Die Chloroformlösung behandelte man mit 3x30 cm n-Salzsäure. Der gesammelten salzsauren, wäßr. Phase entzog man mit Chloroform geringe Mengen Benzoesäure. Aus den vereinigten Chloroformlösungen ließ sich nach Hydrolyse von nicht umgesetztem Benzoylchlorid mit 2n NaOH 1.82 g Benzoesäure (83%) gewinnen.

Die wäßr. Lösung wurde bei 12 Torr eingedampft. Um Formaldehyd und überschüssige Salzsäure zu entfernen, nahm man den Rückstand mehrmals mit Wasser auf und brachte die Lösung erneut zur Trockne. Schließlich trocknete man das Hydrochlorid bei 100°. Zur Reinigung wurde das Salz mit kaltem abs. Äthanol angerührt, abgesaugt und wiederum getrocknet: 2.35 g (91%) rohes, wasserfreies Piperazindihydrochlorid. Aus 90proz. Äthanol erhielt man 1.85 g reines Piperazin-dihydrochlorid-monohydrat (64%) in farblosen, langen Nadeln. Die Verbindung zeigt keinen scharfen Schmp. Sie färbt sich ab 250° braun und wurde bis 300° schwarz ohne zu schmelzen.

Bei der potentiometrischen Cl^- -Titration verbrauchten 22.018 mg Substanz $2.600 \cdot 0.9595$ ccm 0.1n AgNO_3

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	(177.1)	Ber.	Cl	40.11	Gef.	Cl	40.17
---	---------	------	----	-------	------	----	-------

Zersetzungsverhalten und IR-Spektrum des erhaltenen Piperazin-dihydrochlorids waren mit einer aus Piperazin-hexahydrat und konz. Salzsäure bereiteten authent. Probe identisch.

Das Dihydrochlorid, nach SCHOTTEN-BAUMANN in 2n NaOH benzoiliert, ergab N.N -Dibenzoylpiperazin mit Schmp. 194.5-195.5° (191° Lit. 62 und 194° Lit. 63). Der Mischschmp. mit authent. Dibenzoylpiperazin zeigte keine Depression.

Aus der primären Hydrolyselösung (eigener Versuch) ließ sich in der Hitze mit überschüssiger, wäßr. Pikrinsäurelösung ein Dipikrat isolieren, welches im IR-Spektrum und Zersetzungsverhalten dem von W.HEYDKAMP beschriebenen Dipikrat entsprach. Beide Pikrate stimmten im IR-Spektrum und Zersetzungsverhalten mit authent. Piperazin-dipikrat überein.

Der Formaldehyd wurde wie bei W.HEYDKAMP als 2.4-Dinitrophenylhydrazon mit Schmp. 163-164.5° (163-164° Lit. 6) und als Dimedonderivat mit Schmp. 190.5-191.5° (191-191.5° Lit. 64 und 189° Lit. 65) identifiziert und als einheitlich erkannt.

2. Benzochinuclidin und Dibenzoylperoxyd

a) Lösungen von 120 mg (0.75 mMol) Benzochinuclidin in 3.5 ccm gereinigtem Chloroform und 92 mg (0.38 mMol) Dibenzoylperoxyd in 3.5 ccm des nämlichen Solvens wurden zusammengegeben und die Reaktion IR-spektroskopisch im Bereich von 1900-1600/cm verfolgt.

b) Analog untersuchte man die Umsetzung von 84 mg (0.75 mMol) Triäthylen-diamin mit 92 mg (0.38 mMol) Dibenzoylperoxyd in insgesamt 6 ccm Chloroform.

Das zeitabhängige Entstehen der Doppelbanden bei 1785/cm und 1725/cm aus der Hauptbande des Dibenzoylperoxyds bei 1762/cm, sowie die Stabilität dieser Benzoesäureanhydrid-Banden gehen aus folgender Tabelle hervor. Die folgende Tabelle gibt für die Carbonylschwingungen bei konstanter Schichtdicke die Durchlässigkeit in % wieder.

Reaktion a				Reaktion b			
Zeit Min.	1785/cm	1762/cm	1725/cm	Zeit Min.	1785/cm	1762/cm	1725/cm
1	40 X)	16	-	0.75	22	40	50
48	33.5	22.5	76	3	21	-	47
168	25	37	60	30	45	-	57
228	24	43	57	60	63	-	60
360	22	52.5	55	180	81.5	-	-

X) Diese Absorption entstammt der Nebenbande des Dibenzoylperoxyds.

Wählte man in Anlehnung an H.B.HENBEST und Mitarbeiter (29) die Intensitäts-gleichheit der Banden bei 1762 und 1725/cm als Maß für die Geschwindigkeit der Reaktion, so war dies bei Reaktion a nach 360 Min., bei b nach etwa 1 Min. der Fall.

Im weiteren Verlauf der Umsetzung ging in b auch die 1785/cm-Bande vollständig zurück. Dagegen zeigte bei a nach Verschwinden der Bande bei 1762/cm das Spektrum des Benzoesäureanhydrids auch nach 48 Stdn. keine Veränderung mehr.

Auf 1.43 g (10 mMol) Benzochinuclidin ließ man 1.69 g (7.0 mMol) Dibenzoyl-peroxyd in 40 ccm Chloroform 10 Tage bei Raumtemp. einwirken. Zur Entfernung der Basen wurde unter Eiszusatz dreimal mit 2n Salzsäure ausgeschüttelt, die Chloroformlösung neutral gewaschen und nach dem Trocknen über geglühtem Na₂SO₄ eingedampft. Aus dem Rückstand sublimierten bis 100° (Badtemp.)/0.005 Torr ge-

ringe Mengen Benzoesäure. Bei 130-140° (Badtemp.)/0.005 Torr gingen 0.817 g (54 %) Benzoesäureanhydrid über, dessen IR-Spektrum mit dem eines authent. Präparates übereinstimmte.

Aus der alkalisch-wäßr. Phase ließen sich durch Ätherextraktion 0.304 g (2.1 mMol) Benzochinuclidin zurückgewinnen. Die anschließend neutralisierte, wäßr. Lösung brachte mit heißer, wäßr. Pikrinsäurelösung 2.25 g (80 %) eines Pikrates mit Rohschmp. 196-198° u. Zers. Nach dem Umlösen aus Äthanol/DMF betrug der Schmp. 203-205° u. Zers.; Mischschmp. mit authent. Benzochinuclidinoxid-pikrat zeigte keine, mit Benzochinuclidin-pikrat dagegen eine deutliche Depression.

3. Chinuclidin-N-oxyd und Benzoylchlorid

a) N-Benzoyloxy-chinuclidinium-chlorid (XXI)

0.734 g (5.80 mMol) wasserfreies Chinuclidin-N-oxyd in 75 ccm abs. Benzol gelöst gaben beim Zutropfen von 1.20 g (8.55 mMol) Benzoylchlorid sofort einen farblosen, voluminösen Niederschlag. Nach Absaugen und mehrmaligem Auswaschen mit abs. Benzol blieben 1.36 g N-Benzoyloxy-chinuclidinium-chlorid (88 %) mit Schmp. 160-161.5° u. Zers. zurück. XXI ließ sich aus Chloroform/Benzol in der Kälte zur Analyse umfällen und zeigte keine Änderung des Schmp.

(WK 24) 2.965 mg Substanz, 6.826 mg CO₂ und 1.850 mg H₂O;
 3.982 mg Substanz, 0.182 ccm N₂ bei 25° und 730 Torr;
 66.677 mg Substanz, 8.687 mg Cl.

C ₁₄ H ₁₈ ClNO ₂	Ber.	C	62.79	H	6.78	N	5.23	Cl	13.24
(267.8)	Gef.	C	62.83	H	6.98	N	5.02	Cl	13.03

b) N-Benzoyloxy-chinuclidinium-pikrat

49 mg XXI, in 1 ccm Äthanol gelöst, ergaben mit 2 ccm gesättigter äthanolischer Pikrinsäure 81 mg (103 %) des Pikrates. Nach Umlösen aus abs. Äthanol Schmp. 149.5-150.5 u. Zers.

(WK 26) 3.039 mg Substanz, 5.815 mg CO₂ und 1.290 mg H₂O;
 3.200 mg Substanz, 0.360 ccm N₂ bei 26° und 720 Torr.

C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₉	Ber.	C	52.18	H	4.38	N	12.17
(460.4)	Gef.	C	52.22	H	4.75	N	12.17

c) N-Benzoyloxy-chinuclidinium-jodid

Aus einer wäßr. Lösung von XXI fielen mit Kaliumjodid voluminöse, farblose Blättchen. Schmp. 126-127° u. Zers. und Rotfärbung.

(WK 25) 3.702 mg Substanz, 6.358 mg CO₂ und 1.670 mg H₂O;
3.629 mg Substanz, 0.117 ccm N₂ bei 23° und 730 Torr.

C ₁₄ H ₁₈ INO ₂	Ber.	C	46.81	H	5.05	N	3.90
(359.2)	Gef.	C	46.87	H	5.05	N	3.57

d) Alkalische Hydrolyse von XXI

108 mg XXI wurden 10 Min. mit kalter n-NaOH behandelt. Nach dem Ansäuern ließ sich die ausgeschiedene Benzoesäure in Äther einschütteln. Verdampfen des Äthers brachte 44 mg (89 %) Säure mit Schmp. 120.5-122.5°.

Aus der wäßr. Mutterlauge erhielt man bei p_H 5 mit 3 ccm gesättigter, äthanolischer Pikrinsäure 108 mg (75 %) reines Chinuclidin-N-oxyd-pikrat mit Schmp. 278-280° u. Zers. Ein authent. Präparat zeigte Schmp. 281° u. Zers. Die IR-Spektren beider Verbindungen waren identisch.

e) Titration von XXI mit n/10 NaOH

82.6 mg (0.309) XXI versetzte man in einer 0.005m wäßr. Lösung bei Raumtemp. mit 9.27 ccm n/10 NaOH. Nach 2 Min. stoppte man die Hydrolyse durch Zugabe überschüssiger n/10 Salzsäure. Durch Rücktitration mit n/10 NaOH gegen Phenolphthalein wurde ein Verbrauch von 6.25 ccm n/10 NaOH = 2.01 Äquiv. OH⁻ ermittelt.

Aus folgender Tabelle geht das Ergebnis der direkten Titration von XXI in 0.005m wäßr. Lösung mit n/10 NaOH bei Raumtemp. bzw. ca. 60° hervor. Bei der 20°-Titration war gegen Ende mehrmaliges Umschütteln notwendig, um eine stabile Rosafärbung als Endpunkt zu erkennen.

Temp.	XXI mg (mMol)	ccm n/10 NaOH	Äquiv. NaOH
20°	86.6 (0.334)	6.58	1.97
60°	82.8 (0.309)	6.24	2.01
60°	77.2 (0.288)	5.77	2.00

f) XXI und Anilin

Eine Lösung von 251 mg (0.94 mMol) XXI und 0.10 ccm (1.10 mMol) Anilin in gereinigtem Chloroform wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Von ausgeschiedenen Kristallen filtrierte man ab (61 mg; Schmp. 161-162°), dampfte das Filtrat ein, nahm den Rückstand mit Wasser auf und saugte nach Ansäuern weitere 98 mg Benzanilid mit Schmp. 162-162.5° ab. Beide Fraktionen waren in Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Benzanilid identisch. Die Ausbeute von 159 mg entsprach 86 %.

Die saure, wäßr. Mutterlauge wurde alkalisch gemacht und bei 12 Torr zur Trockne gebracht. Nach Wasserzugabe ließ sich aus der Lösung bei p_H 5 wie unter d der Basenanteil als Pikrat fällen. 304 mg (91 %) Rohprodukt waren im IR-Spektrum weitgehend identisch mit Chinuclidin-N-oxyd-pikrat.

g) Katalytische Hydrierung von XXI

506 mg (1.90 mMol) XXI nahmen in 25 ccm Äthanol in Gegenwart von RANEY-Nickel rasch ca. 2.5 mMol Wasserstoff auf. Das Lösungsmittel wurde nach dem Abfiltrieren vom Katalysator verdampft, der Rückstand mit n-Salzsäure aufgenommen und die ausgeschiedene Benzoesäure in Äther eingeschüttelt. Die Ausbeute an Säure betrug 187 mg (81 %) mit Schmp. 119-120°.

Aus 80 ccm wäßr. Mutterlauge konnte bei p_H 5 mit 20 ccm gesättigter äthanolischer Pikrinsäure 435 mg (68 %) mehrmals mit Äthanol ausgewaschenes Chinuclidin-pikrat erhalten werden, Schmp. 281-282° u. Zers. (275-276° Lit. 46). Das IR-Spektrum war mit dem von authent. Chinuclidin-pikrat identisch. Eindeutig wick es dagegen von dem des Chinuclidin-N-oxyd-pikrates ab.

4. Chinuclidin-N-oxyd und Acetylchlorid

479 mg (3.74 mMol) Chinuclidin-N-oxyd, in 25 ccm abs. Benzol gelöst, ergaben mit 0.350 ccm (386 mg, 4.90 mMol) frisch dest. Acetylchlorid 684 mg (89 %) farbloses, voluminöses N-Acetoxy-chinuclidinium-chlorid (XXIIa).

Die im Gegensatz zur Benzoyloxy-Verbindung hygroskopische Verbindung zeigte keinen definierten Schmp. Ab 140° erfolgte zunehmende Dunkelfärbung, ohne daß bis 280° eine Verflüssigung zu beobachten war. Die auch in Chloroform unlösliche Verbindung XXIIa ließ sich aus DMF/Chloroform zu farblosen Nadeln umfällen. Eine bei 60°/0.001 Torr getrocknete Probe wurde analysiert.

(WK 29) 2.800 mg Substanz, 5.359 mg CO₂ und 2.070 mg H₂O;
3.710 mg Substanz, 0.221 ccm N₂ bei 25° und 722 Torr.

C ₉ H ₁₆ ClNO ₂	Ber.	C	52.55	H	7.84	N	6.81
(205.7)	Gef.	C	52.23	H	8.27	N	6.48

Bessere Analysenwerte gab das nicht hygroskopische N-Acetoxychinuclidinium-pikrat, welches in Äthanol mit Pikrinsäure gewonnen wurde. Gelbe Nadeln aus abs. Äthanol mit Schmp. 143.5-144° (bei raschem Anwärmen).

(WK 28) 4.025 mg Substanz, 6.672 mg CO₂ und 1.680 mg H₂O;
3.155 mg Substanz, 0.414 ccm N₂ bei 25° und 721 Torr.

C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₉	Ber.	C	45.23	H	4.55	N	14.07
(398.3)	Gef.	C	45.24	H	4.67	N	14.26

Umsetzung von XXIIa mit Anilin

399 mg (1.95 mMol) XXIIa in 5 ccm abs. Äthanol wurden mit 0.190 ccm (194 mg, 2.08 mMol) frisch dest. Anilin versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Man verdampfte das Lösungsmittel, nahm den Rückstand mit verd. Salzsäure auf und schüttelte die Neutralanteile in Äther ein. 156 mg (59 %) Acetanilid mit Schmp. 113-114.5° wurden erhalten. Der alkalischen wäßr. Mutterlauge wurde anschließend mit Äther überschüssiges Anilin entzogen. Nach Ansäuern auf p_H 5 ließen sich in üblicher Weise 619 mg (90 %) Chinuclidin-N-oxyd-pikrat gewinnen. Die Identität folgte aus dem IR-Spektren-Vergleich mit einem authent. Präparat.

Zusammenfassung

1. Wie bei der Acylierung von Arylamin-N-oxyden erfolgt bei deren Reaktion mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin nebeneinander Entalkylierung und Bildung von 2-Aminophenyl-tosylat.
2. Entgegen den Erfahrungen von F.BAYERLEIN bei der Acylierung von Arylaminooxyden mit Kern-o-Substituenten wird bei deren Umsetzung mit Schwefeltrioxyd Einwanderung des Sulfatrestes in die freie o-Position beobachtet. Bei o-Chlorsubstitution ist dies die einzige nachweisbare Reaktion. Beim N,N-Dimethyl-o-toluidinooxyd tritt der Sulfatrest überwiegend an dem methyl-substituierten Kohlenstoffatom ein; das Immonium-o-methylchinolsulfat dimerisiert im Sinne einer DIELS-ALDER-Reaktion. Isolieren läßt sich nach saurer Hydrolyse 1.2.3.4. 4a. 7.8. 8a-Oktahydro-2.8-dimethyl-2.8-dihydroxy-3.7-dioxo-1.4-äthenonaphthalin (V). Entalkylierung - bei der Acylierung Hauptreaktion - tritt nicht ein.
3. p-Substituierte Arylaminooxyde liefern mit Schwefeldioxyd 2-Dialkylaminobenzolsulfonsäuren. Ist eine Kern-o-Position durch Chlor oder Methyl substituiert, so tritt die Sulfonsäurefunktion in die p-Stellung ein. Die Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion lehrt, daß die o-Wanderung mehr der Unterstützung eines polaren Lösungsmittels bedarf als die p-Substitution. Über den Mechanismus p-Aminobenzolsulfonsäure-Bildung wurde letzte Klarheit nicht erzielt. Der von W.HEYDKAMP als Arbeitshypothese vorgeschlagene, doppelte Abrollmechanismus wurde nicht bestätigt.
4. Alkylaminooxyde reagieren mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester unter Entalkylierung zu Enaminen. N,N-Dimethylanilinooxyd führt außerdem zu einem 1:1-Addukt mit der Struktur eines 2-(2-Dimethylamino-phenyl)-3-hydroxy-äthylen-1.2-dicarbonsäure-dimethylesters. Die Bildung dieses Produktes wird über einen 6gliedrigen cyclischen Übergangszustand als intramolekulare Substitution gedeutet.
5. Für die Instabilität des Benzoyloxy-ammonium-Ions aus Triäthylendiaminmonooxyd und Benzoylchlorid wird der 4ständige basische Stickstoff verantwortlich gemacht. Als Ergebnis einer Fragmentierung erhält man nach Hydrolyse Piperazin, Formaldehyd und Benzoesäure.
6. Bei der Reaktion von Benzochinuclidin mit Dibenzoylperoxyd entsteht - erstmalig im System tert. Amin/Diacylperoxyd beobachtet - Benzochinuclidinooxyd und Benzoesäureanhydrid. Die von H.B.HENBEST und Mitarb. diskutierten Banden eines unbeständigen Benzoyloxy-ammonium-Ions bei der Reaktion von

Triäthylendiamin und Dibenzoylperoxyd lassen sich gleichfalls auf Benzoesäureanhydrid zurückführen.

7. Chinuclidin-N-oxyl läßt sich mit Benzoyl- bzw. Acetylchlorid in beständige kristallisierte N-Acyloxy-chinuclidinium-chloride überführen. Ihre Beständigkeit und ihre Reaktionsweise mit nucleophilen Agenzien - ausschließlicher Angriff am Carbonylkohlenstoff - bestätigen den von R.HUISGEN und F.BAYERLEIN vorgeschlagenen Entalkylierungsmechanismus der POLONOVSKI-Reaktion über eine Immonium-Zwischenstufe.

Literaturverzeichnis

- 1) M. und M. POLONOVSKI, Bull.Soc.chim.France 39, 1147 (1926); 41, 1190 (1927).
- 2) R.HUISGEN, F.BAYERLEIN und W.HEYDKAMP, Chem.Ber. 92, 3223 (1959).
- 3) R.HUISGEN, W.HEYDKAMP und F.BAYERLEIN, Chem.Ber. 93, 363 (1960).
- 4) R.HUISGEN und F.BAYERLEIN, Liebigs Ann.Chem. 630, 138 (1960).
- 5) F.BAYERLEIN, Dissertation München 1958.
- 6) W.HEYDKAMP, Dissertation München 1961.
- 7) S.OAE, T.KITAO und Y.KITAOKA, J.Amer.chem.Soc. 84, 3366 (1962).
- 8) H.SEIDL, Dissertation München 1964.
- 9) E.OCHIAI und M.IKEHARA, J.org.Chemistry 18, 548 (1953).
- 10) M.M.ROBISON und B.L.ROBISON, ebenda 21, 1337 (1957).
- 11) E.OCHIAI, ebenda 18, 534 (1953).
- 12) S.OAE, T.KITAO und Y.KITAOKA, Tetrahedron 19, 827 (1963).
- 13) G.P.GIBSON, J.chem.Soc. (London), 123, 1269 (1923);
H.H.HODGSON und H.G.BEARD, ebenda 1925, 498;
J.KENNER und H.A.TURNER, ebenda 1928, 2341.
- 14) S.HÜNIG, Ber.dtsch.chem.Ges. 85, 1056 (1952).
- 15) W.METLESICS und F.WESSELY, Mh.Chem. 88, 108 (1957).
- 16) G.OPITZ, H.HELLMANN und H.W.SCHUBERT, Liebigs Ann.Chem. 623, 117 (1959).
- 17) G.OPITZ und W.MERZ, ebenda 652, 139 (1962).
- 18) W.R.REMINGTON, J.Amer.chem.Soc. 67, 1838 (1945).
- 19) E.CLAR vgl. in H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie S. 356 (1959).
- 20) H.B.KLEVENS und I.R.PLATT, J.Amer.chem.Soc. 71, 1714 (1949).
- 21) E.BAMBERGER und F.TSCHIRNER, Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 342, 1882 (1899).
- 22) M.MORTON und H.LANDFIELD, J.Amer.chem.Soc. 74, 3523 (1952).
- 23) E.WINTERFELDT, Angew.Chem. 75, 686 (63).
- 24) R.HUISGEN und K.HERBIG, unveröffentlichte Versuche.
- 25) L.CLAISEN, Liebigs Ann.Chem. 297, 1 (1897);
P.D. DE BENEVILLE und J.H.MACARTNEY, J.Amer.chem.Soc. 72, 3725 (1950).
- 26) R.F.BRANCH, A.H.BECKETT und D.B.COWELL, Tetrahedron 19, 401 (1963).
- 27) L.M.JACKMANN, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 92-95 (1959).
- 28) W.B.GEIGER, J.org.Chemistry, 23, 298 (1958).
- 29) D.BUCKLEY, S.DUNSTAN und H.B.HENBEST, J.chem.Soc. (London) 1957, 4901.

- 30) M.A.STEVENS, H.W.SMITH und G.W.BROWN, J.Amer.chem.Soc. 82, 1148 (1960).
- 31) V.J.TRAYNELIS, Sr. A.I.GALLAGNER und R.F.MARTELLO, J.org. Chemistry 26, 4365 (1961).
- 32) W.JESCHKE, Diplomarbeit, Universität Kiel 1956.
- 33) C.A.GROB, Experientia (Basel) 13, 126 (1957); Angew.Chem. 73, 758 (1961).
- 34) M.A.GREENBAUM, D.B.DENNEY und A.K.HOFFMANN, J.Amer.chem.Soc. 78, 2563 (1956).
- 35) L.HORNER, H.BRÜGGEMANN und K.H.KNAPP, Liebigs Ann.Chem. 626, 1 (1959).
- 36) V.BOEKELHEIDE und D.L.HARRINGTON, Chem. and Ind. 1955, 1423.
- 37) H.WIELAND und M.OFFENBÄCHER, Ber.dtsch.chem.Ges. 47, 2111 (1914).
- 38) J.TORKEVICH und P.W.SELWOOD, J.Amer.chem.Soc. 63, 1077 (1941).
- 39) L.PAULING, Natur der chemischen Bindung, dtsh.Übersetzung von H.NOLLER, S. 320 (1962).
- 40) P.BAUMGARTEN und E.ERBE, Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 2603 (1938).
- 41) A.BURG, J.Amer.chem.Soc. 65, 1629 (1943).
- 42) L.N.YAKOUTOV und M.V.RUBSTOV, C.A. 51, 12085 b (1957).
- 43) N.J.LEONARD, J.W.CURRY und J.J.SAGURA, J.Amer.chem.Soc. 75, 6249 (1953).
- 44) H.OTT, Dissertation, München 1958.
- 45) I.MEISENHEIMER, Liebigs Ann.Chem. 420, 191 (1920).
- 46) H.C.BROWN und N.R.ELDRED, J.Amer.chem.Soc. 71, 448 (1949).
- 47) R.OTTO, J.prakt.Chem. 2 47, 367 (1893).
- 48) I.MEISENHEIMER und H.DENNER, Ber.dtsch.chem.Ges. 65, 1799 (1932).
- 49) DRP 295 104, FARBENFABRIKEN vorm. F.BAYER u. Co (1916);
FRIEDLÄNDER, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation 13, 569 (1916-1921).
- 50) P.GRAMMATICAKIS, Bull.Soc.chim.France (5), 21, 92 (1954).
- 51) A.MICHAELIS und E.GODCHAUX, Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 553 (1890).
- 52) HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie 11/1, 310;
S.RUHEMANN und A.V.CUNNINGTON, J.chem.Soc. (London) 75, 954 (1899).
Vgl. C.VASSILIADES und L.CAPATOS, C.R. hebdomadaire Seances Acad.Sci. 194, 1830 (1932).
- 53) B.C.SUTER, P.E.EVANS und I.M.KIEFER, J.Amer.chem.Soc. 60, 538 (1938).
- 54) G.WOHLLEBEN, Angew.Chem. 67, 741 (1955); 68, 752 (1956).
- 55) G.SEIDL, Dissertation, München 1959.
- 56) E.EIGENBERGER, J.prakt.Chem. 130, 75 (1931).
- 57) Ch.D.HODGMAN, Handbook of Chemistry and Physics.
- 58) H.STAUDINGER und N.KON, Liebigs Ann.Chem. 384, 38 (1911).

- 59) H.LEY und G.PFEIFER, Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 363 (1921).
- 60) C.CHATTAWAY und K.ORTON, J.chem.Soc. (London) 79, 465 (1901).
- 61) A.W. von HOFMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 3301 (1890).
- 62) M.FRANCHIMONT und E.KRAMER, Recueil Trav.chim.Pays-Bas 31, 40 (1912).
- 63) E.C.HORNING und M.G.HORNING, J.org.Chemistry 11, 95 (1946).
- 64) D.VORLÄNDER, Z.anal.Chem. 77, 241 (1929).

Lebenslauf

Am 23.12.1935 wurde ich als Sohn des Hauptmanns Franz Xaver Kolbeck und seiner Ehefrau Margarete geb. Ganz in Frankfurt a.Main geboren. Von 1941-1947 besuchte ich die Volksschule zunächst in Wiener-Neustadt, Österreich, dann in Abensberg, Kreis Kehlheim Ndb., und trat 1947 in das humanistische Progymnasium Schweiklberg b.Vilshofen Ndb. ein. Im Frühjahr 1949 wechselte ich an das Theresien-Gymnasium zu München und legte dort im Frühjahr 1957 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1957 begann ich das Studium der Chemie an der Universität München. Im Oktober 1959 unterzog ich mich der Diplom-Chemiker-Vorprüfung und legte im Februar 1961 den mündlichen Teil der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Anschließend arbeitete ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R.HUISGEN an meiner Diplom- und Doktorarbeit. Seit Januar 1962 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft beschäftigt, ab April 1964 verwaltete ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.

